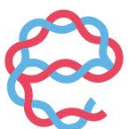


euroespes
health

Boletín Médico
Medical Journal
Vol. 47 - Febrero 2025



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 Febrero

Sentido de la Medida

Brevialia

Las hormigas superan a los humanos en una prueba de inteligencia colectiva

La experiencia propia de un evento negativo altera las respuestas a otros en estados similares a través de mecanismos CRF de la corteza prefrontal

Patología de la α -sinucleína como diana en enfermedades neurodegenerativas

Atlas organotípico de células vasculares humanas

Hechos, incertidumbres y oportunidades en la mejora molecular del trigo

Análisis genético de la raza Yayoi y origen de la población japonesa

La introgresión de los denisovanos en los humanos modernos

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Correlaciones genéticas entre la enfermedad de Alzheimer y los géneros del microbioma intestinal

Diferencias de sexo en los niveles de carnitina libre mitocondrial en sujetos en riesgo y con enfermedad de Alzheimer

Los macrófagos derivados de monocitos actúan como refuerzos cuando la microglía falla en la enfermedad de Alzheimer

Biomarcadores sanguíneos de patología amiloide

Enfermedad de Parkinson

Terminales dopaminérgicas en el núcleo caudado y temblor en reposo

Biomarcadores de deterioro cognitivo en alfa-sinucleinopatías

ARN circular en la enfermedad de Parkinson

La serotonina del tronco encefálico amplifica la transmisión nociceptiva en modelos de enfermedad de Parkinson

Receptores metabotrópicos de glutamato tipo 3 en la enfermedad de Parkinson

El lactato derivado de la glucólisis promueve la activación de la microglía en la enfermedad de Parkinson a través de la lactilación de histonas

Terapia de la enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

Aberración genética en la enfermedad de Huntington con actividad alterada de TDP-43 y ARN m6A

Esclerosis Múltiple

Nuevos caminos en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Trametinib, un fármaco antitumoral, promueve la generación de oligodendrocitos y la formación de mielina

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Abordar los patomecanismos comunes de la enfermedad para tratar la esclerosis lateral amiotrófica

Depresión

Estudio genético del tono de voz en el trastorno depresivo mayor

Respuesta clínica al neurofeedback en la depresión mayor

Asociación de las concentraciones de α -klotho con la mortalidad cardiovascular en adultos con depresión

Esquizofrenia

Riesgo genético de esquizofrenia resistente al tratamiento

Análisis genético de biotipos de psicosis

Variables psicopatológicas, deterioro cognitivo y funcionamiento en la vida real de personas con esquizofrenia

Comorbilidades médicas generales en trastornos psicóticos en Finlandia

Alteraciones del lipidoma de la sustancia blanca en el cerebro de pacientes con esquizofrenia

Trastorno de Conducta Alimentaria

Impacto de las intervenciones de afirmación de género en el riesgo de diagnóstico de trastornos alimentarios entre personas transgénero y de género diverso

Trastorno de Adicción

Efectos agudos de R-MDMA, S-MDMA y MDMA racémica en gente sana

El tabaco mejora la neuroinflamación y las funciones cognitivas en personas con VIH

Seguridad y farmacodinamia cognitiva con 3-metilmetcatinona (3-MMC)

La inserción sináptica de AMPAR permeables al Ca^{2+} mediada por Epac2 en el núcleo accumbens contribuye a la incubación del ansia por cocaína

Trastorno del Sueño

Calidad del sueño e hipertensión

Las fluctuaciones infralentas de la actividad del *locus coeruleus* noradrenérgico son los guardianes del ciclo de sueño NREM-REM

Trastornos del Neurodesarrollo

Variantes RICTOR asociadas a trastornos del neurodesarrollo
Síndrome de Ehlers-Danlos vascular en niños
Variantes SMCHD1 en la distrofia facioescapulohumeral tipo 2
Variación neuronal en Autismo
Eficacia y seguridad de JNJ-42165279, un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácidos grasos, en adolescentes y adultos con trastorno del espectro autista

Epilepsia

Mioclonía neonatal en el síndrome de Bryant-Li-Bhoj asociado con una nueva variante H3F3A

Trastornos Cerebrovasculares

Daño cerebrovascular tras hipertensión maligna

Psiconeurofarmacología

La estimulación farmacológica de la corteza infralímbica después del condicionamiento del miedo facilita la posterior extinción del miedo
PET del nuevo antipsicótico LB-102
La exposición prenatal al antagonista del receptor de mineralocorticoides espironolactona altera la conectividad del área CA2 del hipocampo y altera el comportamiento

Cáncer

Estado actual y direcciones de investigación en leucemia mieloide aguda
Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del mieloma múltiple
Ferroptosis en el carcinoma hepatocelular
El receptor alfa de folato en el tejido del cáncer de ovario y en el suero de las pacientes se asocia con la carga de enfermedad y respuesta al tratamiento
Arquitectura genética del cáncer de mama
La progresión de la metástasis del cáncer de mama se asocia con una actividad elevada de la quinurenina monooxigenasa y la quinureninasa
La eliminación de caveolina-1 mitiga la metástasis del cáncer de mama a los pulmones a través de la desregulación de la integrina $\alpha 3$
La metilación de arginina PGK1 mediada por PRMT1 promueve la glucólisis y la tumorigénesis del cáncer colorrectal
Un nuevo sensor de glucosa que impulsa el crecimiento del cáncer
Exploración del metabolismo de la fructosa como un posible enfoque terapéutico para el cáncer de páncreas
Evasión inmunitaria mediada por trogocitosis en el microambiente tumoral
Vacunas de ARNm/DC específicas de neoantígenos para una inmunoterapia anticancerígena eficaz
La inmunidad de la duramadre configura la inmunosupresión de la metástasis leptomeníngea para la invasión de la barrera hematoencefálica

Enfermedades Cardiovasculares

Mitofagia en la cardiopatía isquémica
Control de la presión arterial en casa y patrones de prescripción de medicamentos antihipertensivos
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como opción terapéutica para controlar la presión arterial asociada con el retraso en la velocidad de procesamiento cognitivo
Análisis genómico de la miocardiopatía dilatada

Enfermedades Metabólicas

Conductas de lactancia materna en mujeres con obesidad
Efectos causales de la enfermedad del hígado graso no alcohólico materno sobre resultados adversos del embarazo
Manejo dietético y acceso al tratamiento para pacientes con síndrome de deficiencia de glucosa tipo 1
El nivel de ácido úrico sérico refleja la rigidez arterial en mujeres
Efectos de la semaglutida sobre la seguridad y los resultados cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesidad
Variantes raras del gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*) se asocian con la grasa abdominal y la resistencia a la insulina en jóvenes con obesidad
Fibrilación auricular posoperatoria tras cirugía cardíaca en pacientes con obesidad grave
Adiposidad y demencia en China
Alteración de la materia gris en adultos jóvenes con obesidad
Obesidad infantojuvenil e hipertensión incidente en la edad madura
Estilo de vida saludable y prevalencia de obesidad en personas con alto riesgo poligénico

Enfermedades Infecciosas

Genes de virulencia y resistencia a antibióticos en *Enterococcus faecalis* asociados con la estreptococosis
Efectos adversos cardiovasculares de las terapias antivirales para COVID-19
Tiazoplanomicina, un nuevo antibiótico peptídico tiazolílico del actinomiceto de hojarasca *Actinoplanes* sp.
ME111: nuevo agente antifúngico para el tratamiento tópico de la onicomycosis
El virus de la influenza A durante el embarazo altera la inmunidad intestinal materna y el desarrollo cortical fetal

Genómica

Análisis genético de alta resolución de deleciones completas del gen *APC*
Nuevas pautas genómicas para síndromes raros
Variantes del gen *C19orf12* que causan neurodegeneración asociada a la proteína de membrana mitocondrial
Asociación de nuevas variantes del gen *ERLIN2* con paraplejía espástica hereditaria
Miocardiopatía con una variante heterocigótica *DSG2* p.Arg119Ter
Genotipos y fenotipos de pacientes con neurofibromatosis tipo 1 en Japón
Mutaciones en el gen *ATP7B* y prevalencia de enfermedad de Wilson en la población tailandesa
Perfil genómico del cáncer en Japón
Las variantes bialélicas sin sentido de *CEP55* causan el síndrome MARCH prenatal
La mutagénesis CRISPR profunda caracteriza la diversidad funcional de las mutaciones de *TP53*

Terapia Génica

Acuerdos para terapias celulares y genéticas
La terapia génica combinada mediada por AAV de la caspasa 9 inducible y el miR-199a-5p es terapéutica en el carcinoma hepatocelular
Terapia génica con virus adenoasociados (AAV) para la distrofia muscular de Duchenne
Terapia génica en lipodistrofias hereditarias
Terapia génica con vectores lentivirales y moduladores CFTR en fibrosis quística
Terapia génica de la enfermedad de Dent tipo 1

Farmacogenómica

Los fármacos basados en ácidos nucleicos siguen avanzando
Farmacogenética de metformina
Análisis de costes de las pruebas genéticas de *CYP2C19* en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea
Análisis de asociación genética y frecuencia de *NUDT15*3* con mielosupresión inducida por tiopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en una gran cohorte holandesa

Epigenética

La exposición al maltrato infantil se asocia con patrones epigenéticos específicos en los espermatozoides
La supresión de *GPX4* provocada por la aberración de DNMT provoca ferroptosis de osteoblastos y osteoporosis
Papel multifacético del microARN-301a en el cáncer humano
Funciones emergentes de las modificaciones de bases y las proteínas de reparación del ADN en el procesamiento de onco-miRNAs

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La disbiosis de la microbiota intestinal promueve el deterioro cognitivo a través del metabolismo de los ácidos biliares en el trastorno depresivo mayor
Efecto del trasplante de microbiota fecal sobre funciones cognitivas en ratones diabéticos
Microbiota en tumores
Alimentar a los microbios intestinales para nutrir el cerebro: desentrañando el eje dieta-microbiota-intestino-cerebro

Miscelánea Médica

Tratamientos con Células Madre: Del Parkinson a la Diabetes y al Cáncer
El cerebro regula la carga ósea mediante la interocepción esquelética de PGE2
MYSM1 atenúa la osteoartritis al reclutar PP2A para desubiquitinar y desfosforilar RIPK2
Discriminación de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica y las enfermedades comórbidas mediante metabolómica
Predicción de resultados de la rehabilitación de pacientes pediátricos después de cirugía de deformidad espinal con inteligencia artificial
Empagliflozina en pacientes no diabéticos con cálculos renales de calcio y ácido úrico

Aging

IL-23R es un biomarcador circulante y tisular del envejecimiento vinculado a la senescencia
La proteómica plasmática identifica biomarcadores y cambios ondulantes del envejecimiento cerebral
Mapeo de microARNs en el cerebro de adultos mayores y su contribución genética a enfermedades neuropsiquiátricas

Seminario

Seminarios de Epigenética – 6 Epigenética y Farmacoepigenética de la enfermedad de Alzheimer. Ramón Cacabelos

Voces

Peana de aguinaldos. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes
health



Editorial

Sentido de la Medida

Un rasgo de madurez es el sentido de la medida; el saber quiénes somos, de dónde venimos, dónde estamos, hacia dónde vamos, hasta dónde podemos llegar y la altura de nuestras aspiraciones. El sentido de la medida es lo que nos permite mantener en equilibrio los dos brazos de la balanza; en uno está la ambición; en el otro está la realidad. Si estamos en equilibrio, hay estabilidad emocional; si andamos descompensados, tan mala es la ceguera de la ambición desmedida como la asfixia de la frustración ante el fracaso.

Alcanzar ese punto de equilibrio es el resultado de nuestra trayectoria existencial: saber vivir cada momento, aprovechar las oportunidades que da la vida, no despreciar un solo segundo de nuestro tiempo, formarnos para afrontar los retos personales, tener claro con quién compartimos nuestra vida, no dar tregua al desánimo ante la adversidad, marcarnos metas y luchar por conseguirlas, usar la humildad como fortaleza, huir de la ostentación innecesaria, administrar la solvencia con el mismo rigor que la escasez, circunscribirnos a nuestra esfera de actuación sin invadir competencias ajenas, ser fieles a nuestra ideología asumiendo que nadie es neutral en cualquier guerra, no permitir que la sangre nos cause ceguera, ser juncos en la tormenta y robles capaces de dar sombra en la hipertermia estival, llevar la justicia por bandera dentro y fuera de casa, entender el descanso como una necesidad, y jamás olvidar que nada es eterno.

En *The Idle Thoughts of an Idle Fellow* (1889), **Jerome K. Jerome** afirma que “la ambición no es más que vanidad ennoblecida”; y **Ben Jonson** había escrito en *Sejanus His Fall* (1603), unos 255 años antes: “La ambición hace esclavos más fieles que la necesidad”. En el evangelio de San Marcos, Jesús pregunta: “¿De qué le sirve al hombre ganar el mundo si pierde su alma?”. Todo depende de dónde cada cual pone sus metas o marca sus objetivos. En la fábula de la tortuga y los pájaros (s.VI a.C.), **Esopo** aconseja: “Nunca te eleves sobre las alas del enemigo”. En *Marriage of Heaven and Hell* (1790), **William Blake** parece insinuar lo mismo: “Ningún pájaro vuela demasiado alto si vuela con sus propias alas”. En la planificación de nuestras aspiraciones no puede faltar el análisis de nuestra capacidad para conseguirlas, de lo contrario, lo normal, es que nos veamos envueltos en la nube del fracaso. Un proverbio birmano dice: “Si das grandes pasos dejas grandes espacios”; y uno chino apunta: “Quien quiera ascender en el mundo debe ocultar su ambición con las formas de la humanidad”. Otro proverbio español -aparentemente contrario a lo que se cree que es la voluptuosidad visceral de la cultura ibérica- dice: “Quien quiera saltar alto debe tomar carrera”. Nada se consigue sin el esfuerzo proporcional al valor del objetivo. Aquí también hace falta tener un claro sentido de la medida, aparte de marcar los lindes de los que uno no debe salirse. En el prefacio a *A Personal Record* (1912), **Joseph Conrad** escribe: “Todas las ambiciones son lícitas, excepto aquellas que se basan en las miserias o credulidades de la humanidad”. Lamentablemente, gran parte de las acciones que se esconden detrás del marketing para potenciar el consumismo, para hacer negocios basados en la compra de lo innecesario, violan el principio de Conrad, al usar la mentira como fórmula de abuso sobre la vulnerabilidad de la mente humana.

En *Absalom and Achitophel* (1681), **John Dryden** apunta: “La ambición salvaje ama deslizarse, no permanecer, y el hielo de la fortuna prefiere la tierra de la virtud”. La sana ambición es siempre legítima cuando se edifica sobre la virtud; y requiere inteligencia y virtud para consumarse y convertirse en fortuna. **La Bruyère** opinaba que “el hombre sabio se cura de la ambición por la ambición misma”. Pero cuando la ambición se sube al carro de la trampa y el subterfugio oscurantista, la diosa fortuna tiene que renunciar al paraíso de la estabilidad y sumergirse en el infierno del furtivismo y la degradación moral. La sana ambición deriva de un estado mental de alerta y apetito constructivo, dentro de un marco de realismo. En *The Conduct of Life*, refiriéndose al poder, **Emerson** interpreta: “Un hombre débil puede ver las granjas cercadas y cultivadas, las casas construidas. El hombre fuerte ve las casas y las granjas posibles. Su ojo crea fincas tan rápido como el sol crea nubes”.

Si pudiéramos distribuir la ambición bajo una curva de Gauss, quizá un 20% de la población caería en el cuartil de la ambición desmedida (un 5-10% de esta fauna rozando lo patológico); un 60% en la mediocridad de la masa acomodada; y el 20% restante en el saco de la sumisión, la frustración y el fracaso asimilado. En *The Autocrat of the Breakfast Table* (1858), **Oliver Wendell Holmes** sostiene que

“nada es tan común como desear ser notable”; y **Baltasar Gracián** opinaba que “nada despierta tanto la ambición en el corazón como el sonido de la trompeta de la fama ajena. El verdadero camino es el del medio, entre merecer un puesto y esforzarse por conseguirlo”. En *Driftwood*, para **Longfellow**, “la mayoría de las personas tendrían éxito en las cosas pequeñas, si no estuvieran preocupadas por grandes ambiciones”.

La ambición patológica esclaviza; es como una droga que te engancha, sin la cual vivir es permanecer bajo un síndrome de abstinencia. Pero la esclavitud de la ambición tiene sus matices. Según **La Bruyère**, “un esclavo sólo tiene un amo; un hombre ambicioso tiene tantos amos como personas que puedan ser útiles para mejorar su posición”.

En sus *Máximas* (1665), reflexionando sobre el amor y la ambición, **François de la Rochefoucauld** llegaba a la conclusión de que “a menudo pasamos del amor a la ambición, pero casi nunca volvemos de la ambición al amor. Lo que parece generosidad a menudo no es más que ambición disfrazada, que desprecia los pequeños intereses para perseguir los grandes”.

En el carrusel de la vida son inevitables tanto las lentas subidas como las bajadas violentas. En sus *Historias* del año 109, **Tácito** refiere: “En las empresas privadas los hombres pueden avanzar o retroceder, mientras que quienes aspiran al imperio no tienen alternativa entre el mayor éxito y la caída total”. El sentido de la medida y la madurez personal permiten al ser humano saber afrontar cada sacudida con cierta eficiencia. Toda criatura tiene derecho a soñar, a tener aspiraciones, a ambicionar metas que le permitan sentir que se realiza como persona. **Publius Syrus** advertía en sus *Moral Sayings* (s.I a.C.) que “es muy temible quien teme la pobreza”. Mucho antes, en las *Odas* de **Píndaro** (s.V a.C.) se decía: “Hay una raza mortal llena de futilidad. Despreciando lo que está a la vista, se lanzan hacia el futuro, buscando imposibilidades en las alas de esperanzas improbables”.

En *Institutio Oratoria*, obra de **Quintiliano**, del año 95, se lee: “Aunque la ambición puede ser un defecto en sí misma, a menudo es la madre de muchas virtudes”. En la escala de los logros y los fracasos, **Thomas Fuller** fue quien acuñó en *Gnomologia* (1732) la frase: “Quien nunca subió alto nunca cayó bajo”. Y **Philip Massinger** recomendaba en *The Duke of Milan* (1620): “Sé sabio; no vuelas demasiado alto para caer; y agáchate para elevarte”. La habilidad o torpeza de cada cual es lo que da o quita valor a la percepción que el mundo tiene de nosotros; y quizá también a la percepción que cada cual tiene de sí mismo. En sus *Reflections and Maxims* (1746), **Vauvenargues** recuerda que “el mayor mal que la fortuna puede infligir a los hombres es dotarlos de pequeños talentos y de gran ambición”. Después de todo, como expresaba **Marco Aurelio** en sus *Meditaciones* (s.II): “El valor de un hombre no es mayor que el valor de sus ambiciones”.

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



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

दाखर-सूट सम्बन्ध
भारत और पाकिस्तान की
सम्मिलित होंगे

उपद्रवों की महासारी हलन की सूत्र में अब
सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जायें
शरणार्थी अपने कट्टे अग्रमूर्तों को अपने तक ही रक्षित
"विशेष" में प्रकाशित है कि अब कलकत्ता की शरणार्थियों को
शरणार्थी की रक्षा के लिए प्रबन्ध

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

Editor's Office
(Ladies Press)
Telephone No.- 556
Manager's Office
(Gentlemen)
Telephone No.- 646

The Hindustan Times

The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN & CENTRAL INDIA
VOL. XXVII NO. 38
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 15, 1948

GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY
DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY
INTERVIEW WITH C.-I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

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

Complete Agreement Reached Between India & Pakistan

Kashmir Issue Not Discussed

Question To Be Decided Later

PATTEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT
NEW DELHI, Dec. 9.—Sardar Vallabhbhai Patel, Deputy Prime Minister, in a statement in the Constituent Assembly (Legislative) today announced that complete agreement had been reached on all outstanding issues relating to partition, including those affecting the armed forces.

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT.
Special Powers Bill
Pakistani Govt. To Take Loan From U.S.

KAY CLEAN DYE
DEEPI EDITION
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN AND CENTRAL INDIA

Big Four Ministers To Fix Date For Peace Conference
The four Ministers—Sardar Vallabhbhai Patel, Mr. Mahatma Gandhi, Mr. J. B. Kripalani and Mr. B. R. Ambedkar—will meet today to discuss the date for the peace conference.

LEAGUE DREAM OF EMPIRE
INCITEMENT TO GOON LEGISLATORS' CONVENTION
NEW DELHI, Tuesday.—The League of Nations dream of empire is being revived in the Constituent Assembly today.

SPEEDY EVACUATION BOTH WAYS ESSENTIAL

PATEL ON GRAVITY OF PROBLEM
UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

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

RESTORE REAL IN DELHI

GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W
Mahatma Gandhi in his post-prayer that he wanted all his friends to visit him in Delhi. Then he would proceed to the States.

ARDAR PATEL VISITS

INFERENCE WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS
PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI

MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER
ROADS RECOVERED

NO FEE REDUCTION IN UP
The Government of Uttar Pradesh has decided not to reduce the fee for the registration of land.

DEATH PENALTY FOR POSSESSING EXPLOSIVES
The Government has decided to impose the death penalty on anyone who is found possessing explosives.

Support To Military
Proceeding to complete the military support to the Indian Army in the States of Jammu and Kashmir, the Government has decided to provide financial assistance to the military forces in those States.

NEED FOR AMO
The Government has decided to provide financial assistance to the military forces in the States of Jammu and Kashmir.

'FULLEST PROTECTION WHO WISH
The Government has decided to provide the fullest protection to anyone who wishes to work in the States of Jammu and Kashmir.

NEW DELHI, Tuesday
The Government has decided to provide financial assistance to the military forces in the States of Jammu and Kashmir.

NEHU FOR
The Government has decided to provide financial assistance to the military forces in the States of Jammu and Kashmir.

NO RECOGNITION OF AND CON
The Government has decided to provide financial assistance to the military forces in the States of Jammu and Kashmir.

Brevialia

Las hormigas superan a los humanos en una prueba de inteligencia colectiva

Los insectos combinan sus mentes de maneras que a veces se les escapan a las personas. Cuando las personas trabajan juntas, pueden lograr grandes cosas. Pero si no pueden hablar, no son necesariamente más inteligentes que las hormigas, al menos según un estudio publicado en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias. Tanto las hormigas locas de cuernos largos (*Paratrechina longicornis*) como los humanos pueden descubrir cómo trabajar juntos para mover un objeto difícil de manejar a través de una serie de obstáculos. Por eso, los científicos los enfrentaron entre sí. Hicieron que individuos y grupos de diferentes tamaños de ambas especies maniobraran un objeto en forma de T a través de agujeros en las paredes, ambos a escala del tamaño corporal de los participantes. Este tipo de rompecabezas es difícil para las hormigas porque su comunicación basada en feromonas no tiene en cuenta el tipo de geometría necesaria para hacer pasar el objeto por las puertas. Para que los experimentos fueran aún más comparables, el equipo también eliminó la comunicación de los humanos en algunas de las pruebas, obligándolos a usar gafas de sol y máscaras y prohibiéndoles hablar y hacer gestos. De modo que las personas, al igual que las hormigas, tuvieron que trabajar juntas sin lenguaje, confiando en las fuerzas generadas por sus compañeros participantes para averiguar cómo mover la pieza en forma de T. Los grupos de hormigas resolvieron el rompecabezas mucho mejor que las hormigas individuales, exhibiendo lo que los investigadores describieron como memoria colectiva "emergente", una inteligencia mayor que la suma de sus partes. Los grupos de humanos, por otro lado, a menudo no lo hicieron mejor cuando trabajaron juntos, especialmente si no se les permitió hablar. De hecho, a veces varias personas se desempeñaron peor que los individuos, y peor que las hormigas. Los investigadores postulan que, en ausencia de la capacidad de discutir y debatir, los individuos intentan llegar a un consenso rápidamente en lugar de evaluar completamente el problema. Este "pensamiento colectivo", sugieren, lleva a las personas a realizar esfuerzos "codiciosos" infructuosos en los que tiran directamente del objeto hacia los huecos de la pared, en lugar de la solución menos obvia y correcta de tirar primero del objeto hacia el espacio intermedio. Mientras que las hormigas "sobresalen en la cooperación", los humanos necesitan poder hablar sobre su razonamiento para evitar simplemente hacer lo que creen que quiere la multitud.

La cognición colectiva se menciona a menudo como una de las ventajas de vivir en grupo. Pero, ¿qué factores facilitan realmente la inteligencia grupal? Para responder a esta pregunta, **Tabea Dreyer, Amir Haluts, Amos Korman y Ofer Feinerman** compararon cómo los individuos y los grupos de hormigas o personas resuelven un rompecabezas geométrico idéntico. Descubrieron que cuando las hormigas trabajan en grupos, su desempeño aumenta significativamente. Los grupos de personas no muestran tal mejora y, cuando su comunicación es restringida, incluso muestran un desempeño deteriorado. ¿Cuál es la fuente de tales diferencias? La simplicidad de una hormiga le impide resolver el rompecabezas por sí sola, pero facilita la cooperación efectiva con los compañeros de nido. Una sola persona es cognitivamente sofisticada y resuelve el problema de manera eficiente, pero esto conduce a una variación interpersonal que se interpone en el camino del desempeño grupal eficiente.

Christie Wilcox. Science, 30 Dec 2024. doi: 10.1126/science.z9j2qi1.

T. Dreyer, A. Haluts, A. Korman, N. Gov, E. Fonio, O. Feinerman, Comparing cooperative geometric puzzle solving in ants versus humans, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 122 (1) e2414274121.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2414274121> (2025).

La experiencia propia de un evento negativo altera las respuestas a otros en estados similares a través de mecanismos CRF de la corteza prefrontal

Nuestra propia experiencia de eventos emocionales influye en cómo abordamos y reaccionamos a las emociones de los demás. **Federica Maltese, Giada Pacinelli, Anna Monai, Fabrizio Bernardi y colegas** observaron que los ratones muestran respuestas interindividuales divergentes a otros en estrés (es decir, preferencia o evitación) solo si han experimentado previamente el mismo evento aversivo. Estas respuestas dependen del estro en las hembras y del dominio en los machos. En particular, silenciar la expresión del factor liberador de corticotropina (CRF) en la corteza prefrontal medial (mPFC) atenúa el impacto de la propia experiencia de estrés en la reacción al estrés de los demás. La obtención de

imágenes microendoscópicas de calcio *in vivo* reveló que las neuronas CRF de la mPFC se activan más hacia el estrés de los demás solo después de la misma experiencia negativa de uno mismo. Las manipulaciones optogenéticas confirmaron que una mayor activación de las neuronas CRF de la mPFC es responsable del cambio de preferencia a evitación de los demás en situaciones de estrés, pero solo después de la propia experiencia de estrés. Estos resultados proporcionan un sustrato neurobiológico que subyace a cómo la experiencia emocional de un individuo influye en su enfoque hacia los demás en un estado emocional negativo.

Maltese, F., Pacinelli, G., Monai, A. et al. Self-experience of a negative event alters responses to others in similar states through prefrontal cortex CRF mechanisms. Nat Neurosci 28, 122–136 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01816-y>

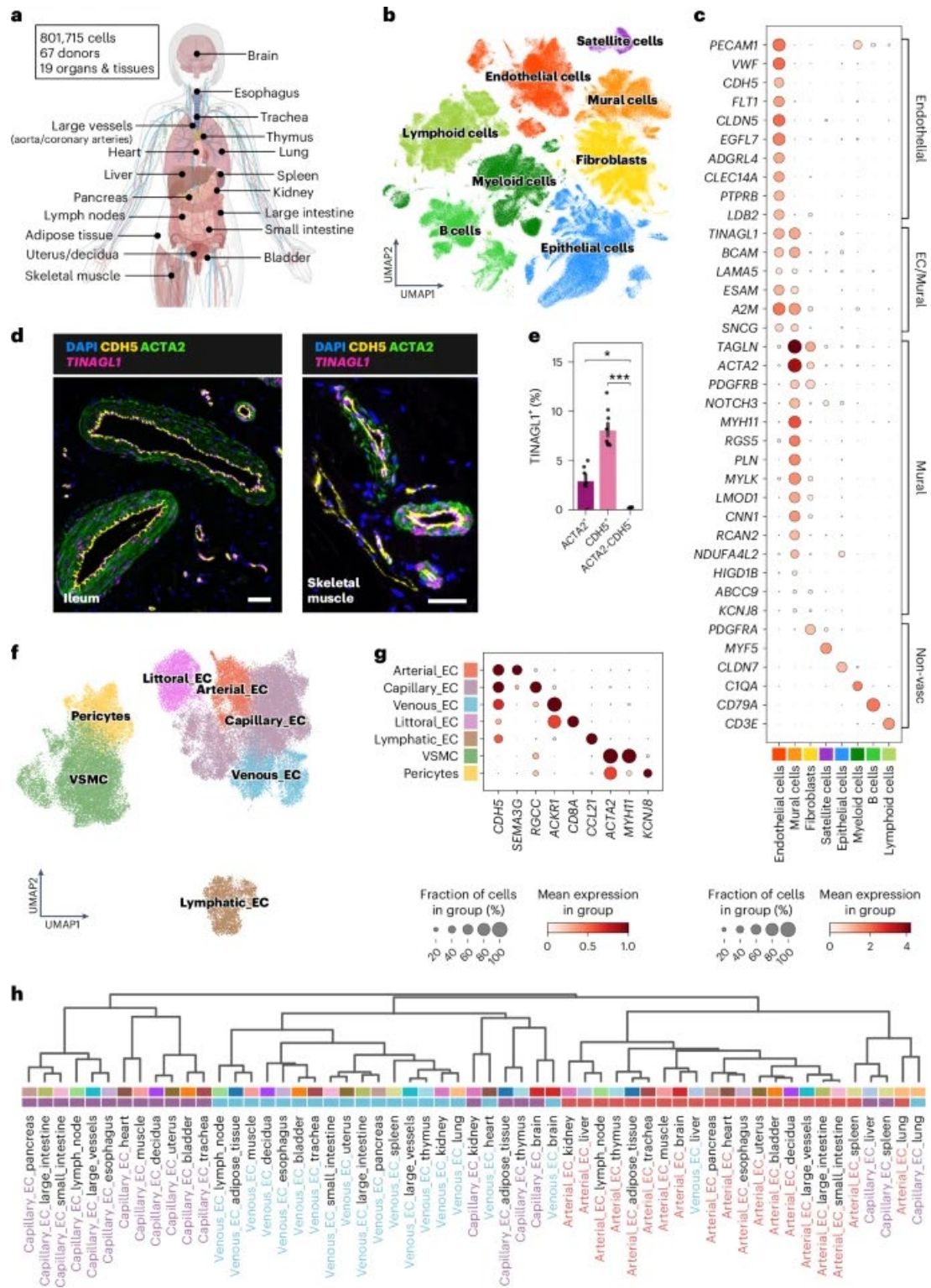
Patología de la α -sinucleína como diana en enfermedades neurodegenerativas

La α -sinucleína se pliega de forma incorrecta en formas patológicas que conducen a diversas enfermedades neurodegenerativas conocidas colectivamente como α -sinucleinopatías. **Hyejin Park, Tae-In Kam, Valina L. Dawson y Ted M. Dawson** proporcionan una descripción general completa de los avances fundamentales en la investigación de la α -sinucleína. Examinan las características estructurales y las funciones fisiológicas de la α -sinucleína y resumen los conocimientos actuales sobre las modificaciones postraduccionales clave, como la nitración, la fosforilación, la ubiquitinación, la sumoilación y el truncamiento, considerando sus contribuciones a la neurodegeneración. También destacan la existencia de cepas de α -sinucleína específicas de la enfermedad y sus mecanismos de propagación patológica, y analizan los ensayos de amplificación de semillas y los trazadores PET como herramientas diagnósticas emergentes para detectar la α -sinucleína patológica en entornos clínicos. También analizan los mecanismos de agregación y depuración de la α -sinucleína, y revisan los procesos autónomos y no autónomos de las células que contribuyen a la muerte neuronal, incluidos los roles de la inmunidad adaptativa e innata en la neurodegeneración impulsada por la α -sinucleína. Finalmente, destacan enfoques terapéuticos prometedores que se dirigen a la α -sinucleína patológica y brindan información sobre áreas emergentes de investigación.

Park, H., Kam, T.I., Dawson, V.L. et al. α -Synuclein pathology as a target in neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurol 21, 32–47 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01043-w>

Atlas organotípico de células vasculares humanas

El sistema vascular humano, que comprende células endoteliales (CE) y células murales, cubre una gran superficie en el cuerpo. Las células endoteliales ocupan y constituyen una interfaz fundamental entre la sangre y los tejidos. Existen diferencias funcionales en lechos vasculares específicos, pero sus determinantes moleculares en los distintos tejidos siguen siendo en gran medida desconocidos. **Sam N. Barnett, Ana-Maria Cujba, Lu Yang, Ana Raquel Maceiras, Shuang Li, Veronika R. Kedlian, J. Patrick Pett, Krzysztof Polanski, Antonio M. A. Miranda, Chuan Xu, James Cranley** y un amplio colectivo de **colaboradores**, integraron datos transcriptómicos de células individuales de 19 órganos y tejidos humanos y definieron 42 estados de células vasculares de aproximadamente 67 000 células (62 donantes), incluidas las firmas transicionales angiotípicas a lo largo del eje endotelial arterial desde vasos de gran calibre a vasos de pequeño calibre. También caracterizaron poblaciones organotípicas, incluidas las células endoteliales del litoral esplénico y de la barrera hematoencefálica, lo que aclara los perfiles moleculares de estos importantes estados celulares. El análisis de la comunicación molecular entre células endoteliales y murales reveló vías de comunicación angiotípicas y organotípicas relacionadas con Notch, Wnt, ácido retinoico, prostaglandina y señalización de adhesión celular. El análisis de la red de factores de transcripción reveló una regulación diferencial de los genes diana descendentes en módulos específicos de tejido, como los de FOXF1 en múltiples subpoblaciones vasculares pulmonares. Además, realizaron inferencias mecanicistas de dianas farmacológicas vasculares dentro de diferentes lechos vasculares. Este recurso de acceso abierto mejora nuestra comprensión de la angiodiversidad y las firmas moleculares organotípicas en las células vasculares humanas, y tiene implicaciones terapéuticas para las enfermedades vasculares en todos los tejidos.



Barnett, S.N., Cujba, AM., Yang, L. et al. An organotypic atlas of human vascular cells. *Nat Med* 30, 3468–3481 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03376-x>

Hechos, incertidumbres y oportunidades en la mejora molecular del trigo

El año 2020 fue un año histórico para el trigo. El evento de trigo HB4, que alberga un gen resistente a la sequía proveniente del girasol, recibió la aprobación regulatoria y se cultivó comercialmente en Argentina, con aprobación para alimentos y piensos en otros países. Esto, de hecho, es muchos años después de la adopción de modificaciones genéticas en otros cultivos. La falta de aceptación por parte de los consumidores y las barreras comerciales resultantes detuvieron la comercialización de los primeros eventos y tuvieron un efecto paralizante, especialmente, en las inversiones privadas en Investigación y Desarrollo (I+D). En un momento en que se debaten y/o adoptan normativas para las tecnologías de mejoramiento modernas, como las variedades editadas genómicamente, en todo el mundo **Fariba Rafiei, Jochum Wiersma, Steve Scofield, Cankui Zhang, Houshang Alizadeh y Mohsen Mohammadi** proponen un marco para garantizar que el trigo no se quede atrás una segunda vez, ya que los beneficios potenciales superan con creces los riesgos percibidos. En su estudio, analizan los desafíos técnicos que enfrenta el trigo con la generación de variedades de trigo transgénicas y cisgénicas, analizan algunos de los factores que podrían ayudar a desmitificar la ecuación riesgo/recompensa y, por lo tanto, la reticencia o aceptación del consumidor de estas técnicas para el mejoramiento futuro del trigo. La llegada de la secuenciación de próxima generación está arrojando luz sobre la transferencia natural de genes entre especies y la cantidad de perturbaciones que crean otras técnicas aceptadas como la mutagénesis. La transición de las técnicas de mejoramiento clásicas a la adopción de enfoques transgénicos, cisgénicos y de edición genómica parece inevitable para el mejoramiento del trigo si queremos desarrollar variedades de trigo resistentes al clima para alimentar a una población mundial en crecimiento.

Rafiei, F., Wiersma, J., Scofield, S. et al. Facts, uncertainties, and opportunities in wheat molecular improvement. Heredity 133, 371–380 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41437-024-00721-1>

Análisis genético de la raza Yayoi y origen de la población japonesa

Se ha reconocido que los japoneses continentales tienen una ascendencia dual, que se origina a partir del pueblo indígena Jomon y de inmigrantes de Eurasia oriental continental. Aunque la migración desde el continente al archipiélago japonés continuó desde el período Yayoi hasta el período Kofun, nuestro conocimiento de estos inmigrantes, en particular de sus orígenes, sigue siendo insuficiente debido a la falta de muestras genómicas de alta calidad del período Yayoi, lo que complica las predicciones sobre el proceso de mezcla. Para abordar esto, **Jonghyun Kim, Fuzuki Mizuno, Takayuki Matsushita, Masami Matsushita, Saki Aoto, Koji Ishiya, Mami Kamio, Izumi Naka, Michiko Hayashi, Kunihiko Kurosaki, Shintaroh Ueda y Jun Ohashi** secuenciaron todo el genoma nuclear de un individuo Yayoi del sitio Doigahama en la prefectura de Yamaguchi, Japón. Un análisis genético poblacional exhaustivo del individuo Doigahama Yayoi, junto con las poblaciones antiguas y modernas del este de Asia y el noreste de Eurasia, reveló que el individuo Doigahama Yayoi, similar a los individuos Kofun y los japoneses continentales modernos, tenía tres ancestros genéticos distintos: relacionado con Jomon, relacionado con Asia oriental y relacionado con Siberia nororiental. Entre las poblaciones no japonesas, la población coreana, que posee ancestros relacionados tanto con Asia oriental como con Siberia nororiental, exhibió el mayor grado de similitud genética con el individuo Doigahama Yayoi. El análisis del modelo de mezcla para los individuos Yayoi, los individuos Kofun y los japoneses modernos, respectivamente, respaldó un modelo de mezcla bidireccional que suponía ascendencia relacionada con los Jomon y los coreanos. Estos resultados sugieren que entre los períodos Yayoi y Kofun, la mayoría de los inmigrantes al archipiélago japonés procedían principalmente de la península de Corea.

Kim, J., Mizuno, F., Matsushita, T. et al. Genetic analysis of a Yayoi individual from the Doigahama site provides insights into the origins of immigrants to the Japanese Archipelago. J Hum Genet 70, 47–57 (2025). <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01295-w>

La introgresión de los denisovanos en los humanos modernos

La identificación de un nuevo grupo de homínidos en las montañas de Altai llamados denisovanos fue uno de los descubrimientos más emocionantes en la evolución humana en la última década. A diferencia de los restos neandertales, el registro fósil de denisovanos consiste solo en un hueso de un dedo, una mandíbula, dientes y fragmentos de cráneo. El aprovechamiento de los segmentos de denisovanos supervivientes en los genomas humanos modernos ha descubierto evidencias de al menos tres eventos de introgresión de distintas poblaciones de denisovanos en humanos modernos en el pasado. Cada uno de ellos presenta diferentes niveles de parentesco con el denisovano de Altai secuenciado, lo que indica una relación compleja entre estos linajes hermanos. **Linda Ongaro y Emilia Huerta-Sanchez** analizan la evidencia que sugiere que varias poblaciones de denisovanos, que probablemente tenían una amplia distribución geográfica, se adaptaron a entornos distintos y se introgresaron en los humanos modernos varias veces. Analizan además cómo las variantes arcaicas se han visto afectadas por la historia demográfica, la selección negativa y positiva y, finalmente, proponen nuevas líneas de investigación posibles para el futuro.

Ongaro, L., Huerta-Sanchez, E. A history of multiple Denisovan introgression events in modern humans. Nat Genet 56, 2612–2622 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01960-y>



eurospes
health



Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Correlaciones genéticas entre la enfermedad de Alzheimer y los géneros del microbioma intestinal

Un creciente conjunto de evidencias sugiere que la disbiosis de la microbiota intestinal humana está asociada con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) a través de procesos neuroinflamatorios en el eje microbiota-intestino-cerebro. La microbiota intestinal afecta la salud del cerebro a través de la secreción de toxinas y ácidos grasos de cadena corta, que modulan la permeabilidad intestinal y numerosas funciones inmunológicas. Los estudios observacionales indican que los pacientes con EA tienen una diversidad reducida del microbioma, lo que podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Descubrir la base genética de la abundancia microbiana y su efecto sobre la EA podría sugerir cambios en el estilo de vida que pueden reducir el riesgo de una persona de padecer la enfermedad. Utilizando el estudio de asociación de géneros de microbiota intestinal de todo el genoma más grande del consorcio MiBioGen, **Davis Cammann, Yimei Lu, Melika J. Cummings, Mark L. Zhang, Joan Manuel Cue, Jenifer Do, Jeffrey Ebersole, Xiangning Chen, Edwin C. Oh, Jeffrey L. Cummings y Jingchun Chen** utilizaron análisis de puntuación de riesgo poligénico (PRS) con el modelo de "mejor ajuste" implementado en PRSice-2 y determinaron la correlación genética entre 119 géneros y EA en una muestra de descubrimiento (caso/control ADc12: 1278/1293). Para confirmar los resultados de la muestra de descubrimiento, repitieron a continuación el análisis de PRS en una muestra de replicación (caso/control GenADA: 799/778) y luego realizaron un metanálisis con los resultados de PRS de ambas muestras. Finalmente, hicieron un análisis de regresión lineal para evaluar la correlación entre los PRS para los géneros significativos y los genotipos APOE. En la muestra de descubrimiento, se identificaron inicialmente 20 géneros de microbiota intestinal como genéticamente asociados con el estado de caso/control de EA. De estos 20, tres géneros (*Eubacterium fissicatena* como factor protector, *Collinsella* y *Veillonella* como factor de riesgo) fueron independientemente significativos en la muestra de replicación. El metanálisis con muestras de descubrimiento y replicación confirmó que diez géneros tenían una correlación significativa con la EA, cuatro de los cuales estaban significativamente asociados con el alelo de riesgo APOE rs429358 en una dirección consistente con su designación de protección/riesgo en la asociación con la EA. En particular, el género proinflamatorio *Collinsella*, identificado como un factor de riesgo para la EA, se correlacionó positivamente con el alelo de riesgo APOE rs429358 en ambas muestras. En general, los factores genéticos del huésped que influyen en la abundancia de diez géneros están significativamente asociados con la EA, lo que sugiere que estos géneros pueden servir como biomarcadores y objetivos para el tratamiento y la intervención de la EA. Estos resultados destacan que la microbiota intestinal proinflamatoria podría promover el desarrollo de la EA a través de la interacción con APOE.

Cammann, D., Lu, Y., Cummings, M.J. et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera. Sci Rep 13, 5258 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31730-5>.

Diferencias de sexo en los niveles de carnitina libre mitocondrial en sujetos en riesgo y con enfermedad de Alzheimer

Un desafío importante en el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas para la enfermedad de Alzheimer (EA) es la identificación de mecanismos moleculares vinculados a características fisiopatológicas específicas de la enfermedad. Es importante destacar que la EA tiene una incidencia dos veces mayor en mujeres que en hombres y una fase prodrómica prolongada caracterizada por deterioro cognitivo leve amnésico (DCLam), lo que sugiere que los procesos biológicos que ocurren temprano pueden iniciar la vulnerabilidad a la EA. **Benedetta Bigio, Ricardo A. S. Lima-Filho, Olivia Barnhill, Felipe K. Sudo, Claudia Drummond y colegas** utilizaron una muestra de 125 sujetos de dos cohortes de estudio independientes para determinar los niveles en plasma (la muestra más accesible) de dos marcadores mitocondriales esenciales acetil-L-carnitina (LAC) y su derivado carnitina libre motivados por un modelo mecanicista en roedores en el que la focalización del metabolismo mitocondrial de LAC conduce a la mejora de la función cognitiva y potencia los mecanismos epigenéticos de la expresión génica. Informan de una deficiencia específica del sexo en los niveles de carnitina libre en mujeres con DCLam y EA temprana en comparación con controles cognitivamente sanos; no se observó ningún cambio en los hombres. Replicaron el hallazgo anterior de niveles disminuidos de LAC tanto en mujeres como en

hombres con EA, lo que respalda la solidez de las muestras de estudio analizadas en nuestro nuevo estudio. La magnitud de la deficiencia de carnitina libre específica del sexo reflejó la gravedad de la disfunción cognitiva y se mantuvo en dos cohortes de estudio. Además, los pacientes con los niveles más bajos de carnitina libre mostraron una mayor acumulación de β -amiloide ($A\beta$) y niveles más altos de t-Tau analizados en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los análisis computacionales mostraron que los marcadores mitocondriales analizados en plasma son al menos tan precisos como las mediciones del LCR para clasificar el estado de la enfermedad. Junto con la plataforma mecanicista en roedores, estos hallazgos translacionales sientan las bases para crear tratamientos preventivos individualizados dirigidos a los cambios específicos del sexo en el metabolismo mitocondrial que pueden ser sutiles para la disfunción cognitiva temprana del riesgo de EA.

Bigio, B., Lima-Filho, R.A.S., Barnhill, O. et al. Sex differences in mitochondrial free-carnitine levels in subjects at-risk and with Alzheimer's disease in two independent study cohorts. Mol Psychiatry (2025). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02862-5>

Los macrófagos derivados de monocitos actúan como refuerzos cuando la microglía falla en la enfermedad de Alzheimer

El sistema nervioso central (SNC) está dotado de sus propias células inmunes innatas residentes, la microglía. Constituyen aproximadamente el 10% del total de células dentro del parénquima del SNC y actúan como "centinelas", detectando y mitigando cualquier desviación de la homeostasis. Sin embargo, en caso de lesión o enfermedad neurológica aguda o crónica grave, la microglía no puede contener el daño y se requiere la actividad reparadora de los macrófagos derivados de monocitos (MDM). El fracaso de la microglía en tales condiciones podría ser el resultado de su exposición prolongada a estímulos hostiles, lo que lleva a su agotamiento o senescencia. **Miguel A. Abellanas, Maitreyee Purnapatre, Chiara Burgaletto y Michal Schwartz** describen las condiciones en las que la microglía no funciona en el contexto de la enfermedad de Alzheimer. Analizan si los MDM interactúan con la microglía y de qué manera, por qué su reclutamiento suele ser inadecuado y posibles formas de aumentar su localización en el cerebro de una manera bien controlada.

Abellanas, M.A., Purnapatre, M., Burgaletto, C. et al. Monocyte-derived macrophages act as reinforcements when microglía fall short in Alzheimer's disease. Nat Neurosci (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01847-5>

Biomarcadores sanguíneos de patología amiloide

Recientemente, los tratamientos anti-amiloide para la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana se han vuelto clínicamente disponibles en algunos países, lo que ha aumentado en gran medida la necesidad de confirmación de la patología amiloide mediante biomarcadores. Las pruebas de biomarcadores sanguíneos (BBM) para la patología amiloide son más aceptables, accesibles y escalables que las pruebas PET amiloide o de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero tienen niveles de rendimiento muy variables. La *Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease* convocó a un grupo de trabajo de BBM para considerar el rendimiento mínimo aceptable de las pruebas de BBM para uso clínico. El estado de PET amiloide se identificó como el estándar de referencia. Para su uso como prueba de clasificación antes de pruebas confirmatorias posteriores, como PET amiloide o pruebas de LCR, el grupo de trabajo de BBM recomienda que una prueba de BBM tenga una sensibilidad de $\geq 90\%$ con una especificidad de $\geq 85\%$ en atención primaria y $\geq 75-85\%$ en atención secundaria, dependiendo de la disponibilidad de pruebas de seguimiento. Para su uso como prueba confirmatoria sin pruebas de seguimiento, una prueba de biomarcadores biológicos debe tener un rendimiento equivalente al de las pruebas de LCR: una sensibilidad y especificidad de aproximadamente el 90%. Es importante destacar que los valores predictivos de todas las pruebas de biomarcadores varían según la probabilidad previa a la prueba de patología amiloide y deben interpretarse en el contexto clínico completo. El uso de pruebas de biomarcadores biológicos que cumplan con estos estándares de rendimiento podría permitir que más personas reciban un diagnóstico preciso y oportuno de la enfermedad de Alzheimer y potencialmente se beneficien de nuevos tratamientos.

Schindler, S.E., Galasko, D., Pereira, A.C. et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology — recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. Nat Rev Neurol 20, 426–439 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00977-5>

Enfermedad de Parkinson

Terminales dopaminérgicas en el núcleo caudado y temblor en reposo

El temblor en reposo (TR) es un síntoma de la enfermedad de Parkinson (EP) con una relación poco clara con el sistema dopaminérgico. **Marcelo D. Mendonça, Pedro C. Ferreira, Francisco Oliveira, Raquel Barbosa, Bruna Meira, Durval C. Costa, Albino J. Oliveira-Maia y Joaquim Alves da Silva** analizaron datos de 432 sujetos de la Parkinson's Progression Markers Initiative, 57 pacientes con EP adicionales y controles y 86 sujetos derivados para tomografía computarizada por emisión monofotónica del transportador de dopamina (DaT-SPECT). La relación de unión del caudado (CBR), pero no la relación de unión del putamen, fue mayor en los pacientes con RT. Además, una CBR inicial más alta se relacionó con el desarrollo de RT. En las cohortes más pequeñas, una métrica basada en la oscilación de 4-6 Hz de los sensores inerciales se correlacionó con la amplitud de RT, distinguió a los controles de los pacientes con una unión reducida de DaT y se correlacionó con la CBR en el último grupo. El modelado *in silico* descubrió que una CBR más alta en los pacientes con RT explicó las correlaciones entre RT y DaT-SPECT encontradas en varios conjuntos de datos, lo que respalda un origen espurio para las correlaciones ipsilaterales entre CBR y RT. Estos resultados sugieren que la integridad de las terminales dopaminérgicas del caudado es una característica de RT con posibles implicaciones fisiopatológicas.

Mendonça, M.D., Ferreira, P.C., Oliveira, F. et al. Relative sparing of dopaminergic terminals in the caudate nucleus is a feature of rest tremor in Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 10, 209 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00818-8>

Biomarcadores de deterioro cognitivo en alfa-sinucleinopatías

El deterioro cognitivo (DC) es común en las alfa-sinucleinopatías, es decir, la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica. **Elisa Mantovani, Alice Martini, Alessandro Dinoto, Chiara Zucchella, Sergio Ferrari, Sara Mariotto, Michele Tinazzi y Stefano Tamburin** resumen los datos de revisiones sistemáticas/metanálisis sobre neuroimagen, neurofisiología, biofluidos y biomarcadores genéticos de diagnóstico/pronóstico de DC en las alfa-sinucleinopatías. Los biomarcadores de diagnóstico incluyen atrofia/cambios cerebrales en neuroimagen funcional, depósito anormal de amiloide cortical y tau, y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer (EA) en líquido cefalorraquídeo (LCR), enlentecimiento del ritmo cortical, reducción de la actividad colinérgica y glutamatérgica cortical y aumento de la actividad GABAérgica cortical, retraso de la latencia del P300, aumento de la homocisteína y cistatina C plasmáticas y disminución de la vitamina B₁₂ y el folato, aumento del cociente de albúmina en LCR/sérico y de la cadena ligera de neurofilamentos en suero. Los biomarcadores de pronóstico incluyen atrofia regional cerebral, enlentecimiento del ritmo cortical, biomarcadores de amiloide en LCR, polimorfismo Val66Met y alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E. Algunos biomarcadores de EA/amiloide/tau pueden diagnosticar/predecir el DC en las α -sinucleinopatías, pero faltan biomarcadores de diagnóstico/pronóstico únicos y validados. Los estudios futuros deberían incluir grandes consorcios, biobancos, un enfoque multiómico, inteligencia artificial y aprendizaje automático para reflejar mejor la complejidad del DC en las α -sinucleinopatías.

Mantovani, E., Martini, A., Dinoto, A. et al. Biomarkers for cognitive impairment in alpha-synucleinopathies: an overview of systematic reviews and meta-analyses. npj Parkinsons Dis. 10, 211 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00823-x>

ARN circular en la enfermedad de Parkinson

Para identificar los ARN circulares asociados con la enfermedad de Parkinson (EP), **Aleksandra Beric, Yichen Sun, Santiago Sanchez, Charissa Martin, Tyler Powell y colegas** usaron dos de los estudios más grandes disponibles públicamente con datos longitudinales clínicos y transcriptómicos sanguíneos. Realizaron un estudio transversal utilizando la última visita de cada participante (N = 1848) y un análisis longitudinal que incluyó a 1166 participantes con al menos dos puntos temporales. Identificaron 192 circRNA expresados diferencialmente, con efectos que se mantuvieron durante la enfermedad, en portadores de mutaciones y en ascendencia diversa. Los 192 circRNA se

aprovecharon para distinguir entre participantes con EP y sanos con un AUC ROC de 0.797. Además, 71 circRNA fueron suficientes para distinguir entre participantes con EP genética (AUC71 = 0.954) y participantes en riesgo (AUC71 = 0.929) y controles sanos, lo que respalda que los circRNA tienen el potencial de ayudar al diagnóstico de EP. Finalmente, identificaron cinco circRNA altamente correlacionados con la gravedad de los síntomas. En general, los autores demostraron que los circRNA juegan un papel importante en la EP y pueden ser clínicamente relevantes para mejorar el diagnóstico y el seguimiento.

Beric, A., Sun, Y., Sanchez, S. et al. Circulating blood circular RNA in Parkinson's Disease; from involvement in pathology to diagnostic tools in at-risk individuals. npj Parkinsons Dis. 10, 222 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00839-3>

La serotonina del tronco encefálico amplifica la transmisión nociceptiva en modelos de enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson surge de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra, lo que provoca síntomas motores como acinesia, rigidez y temblor en reposo. El componente no motor de la enfermedad de Parkinson incluye un aumento del dolor neuropático, cuya prevalencia es de 4 a 5 veces mayor que la tasa general. Mediante el estudio de un modelo murino de enfermedad de Parkinson inducida por 6-hidroxi-dopamina, **Zoé Grivet, Franck Aby, Aude Verboven, Rabia Bouali-Benazzouz, Benjamin Sueur, François Maingret, Frédéric Naudet, Thibault Dhellemmes, Philippe De Deurwaerdere, Abdelhamid Benazzouz y Pascal Fossat** evaluaron el impacto de la depleción de dopamina en la modulación del dolor. Los ratones exhibieron hipersensibilidad mecánica asociada con hiperexcitabilidad de neuronas en el asta dorsal de la médula espinal (DHSC). Los niveles de serotonina (5-HT) aumentaron en la médula espinal, correlacionándose con una inmunorreactividad reducida de la tirosina hidroxilasa (TH) en el núcleo rafe magnus (NRM) y una mayor excitabilidad de las neuronas 5-HT. La inhibición optogenética selectiva de las neuronas 5-HT atenuó la hipersensibilidad mecánica y redujo la hiperexcitabilidad de DHSC. Además, el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ redujo la hipersensibilidad mecánica. Estos resultados revelan, por primera vez, que el agotamiento de dopamina similar al de la EP desencadena una hipersensibilidad mecánica mediada por la médula espinal, asociada con una hiperactividad serotoninérgica en el NRM, lo que abre nuevas vías terapéuticas para el dolor asociado a la enfermedad de Parkinson dirigidas a los sistemas serotoninérgicos.

Grivet, Z., Aby, F., Verboven, A. et al. Brainstem serotonin amplifies nociceptive transmission in a mouse model of Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 11, 11 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00857-1>

Receptores metabotrópicos de glutamato tipo 3 en la enfermedad de Parkinson

Los receptores (mGlu) son candidatos a dianas farmacológicas para la intervención terapéutica en la enfermedad de Parkinson (EP). **Luisa Di Menna, Marika Alborghetti, Maria Ilenia De Bartolo, Marina Borro, Giovanna Gentile, Manuela Zinni, Matteo Bolonia, Carolina Cutrona y colegas** se centraron en mGlu₃, un subtipo de receptor implicado en la regulación sináptica y la neuroinflamación. Los ratones mGlu₃^{-/-} mostraron un mayor daño nigroestriatal y activación microglial en respuesta a la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). La expresión de genes que codifican proteínas antiinflamatorias y factores neuroprotectores se redujo en el cuerpo estriado de ratones mGlu₃^{-/-} tratados con MPTP. También se examinaron variantes polimórficas de GRM3 (el gen que codifica el receptor mGlu₃) en 723 pacientes con EP y 826 controles sanos. Dos haplotipos de GRM3 se asociaron con EP y las variantes genéticas se correlacionaron con signos motores y no motores. Curiosamente, los pacientes con EP que portaban cada uno de los dos haplotipos mostraron una plasticidad cortical deteriorada en el paradigma de estimulación asociada por pares de estimulación transcraneal magnética. Estos hallazgos sugieren que los receptores mGlu₃ son neuroprotectores en modelos de ratón de parkinsonismo y dan forma a los mecanismos de plasticidad cortical en la EP.

Di Menna, L., Alborghetti, M., De Bartolo, M.I. et al. Preclinical and clinical study on type 3 metabotropic glutamate receptors in Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 11, 9 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00860-6>

El lactato derivado de la glucólisis promueve la activación de la microglía en la enfermedad de Parkinson a través de la lactilación de histonas

El cambio de la fosforilación oxidativa a la glucólisis es crucial para la activación de la microglía. Estudios recientes destacan que la lactilación de histonas promueve la expresión génica homeostática de los macrófagos a través de la regulación transcripcional, pero su papel en la activación de la microglía en la enfermedad de Parkinson (EP) sigue sin estar claro. **Qixiong Qin, Danlei Wang, Yi Qu, Jiangting Li, Ke An, Zhijuan Mao, Jingyi Li, Yongjie Xiong, Zhe Min y Zheng Xue** demostraron que la inhibición de la glucólisis con 2-desoxi-D-glucosa alivia la microgliosis, la neuroinflamación y el daño a las neuronas dopaminérgicas al reducir la acumulación de lactato en ratones con EP. En particular, observaron un marcado aumento de la lactilación de histonas, en particular de la lactilación de H3K9, en la microglía de la sustancia negra de ratones con EP. Desde el punto de vista mecanístico, los análisis CUT&Tag y Chip-qPCR revelaron que la lactilación de H3K9 se enriquecía en el promotor SLC7A11 y activaba su expresión. Es importante destacar que la inhibición de SLC7A11 mediante sulfasalazina mitigó la neuroinflamación mediada por la microglía y mejoró la función motora en ratones con EP. La lactilación de histonas inducida por lactato depende de P300/CBP. En conjunto, estos hallazgos demuestran que el lactato derivado de la glucólisis promueve la activación de la microglía a través de la lactilación de histonas y proporciona una posible estrategia terapéutica para la EP.

Qin, Q., Wang, D., Qu, Y. et al. Enhanced glycolysis-derived lactate promotes microglial activation in Parkinson's disease via histone lactylation. npj Parkinsons Dis. 11, 3 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00858-0>

Terapia de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurológico de más rápido crecimiento a nivel mundial y plantea importantes desafíos de manejo debido a la discapacidad progresiva, la aparición de síntomas resistentes a la levodopa y las complicaciones relacionadas con el tratamiento. **Fabrizio Stocchi, Daniele Bravi, Aron Emmi y Angelo Antonini** examinan el estado actual de la investigación sobre terapias para la EP y describen las prioridades futuras para avanzar en nuestra comprensión y tratamiento de la enfermedad. Identifican dos prioridades de investigación principales para los próximos años: primero, desacelerar la progresión de la enfermedad mediante la integración de biomarcadores sensibles y terapias biológicas dirigidas, y segundo, mejorar los tratamientos sintomáticos existentes, que abarcan terapias quirúrgicas y de infusión, con el objetivo de posponer las complicaciones y mejorar el manejo del paciente a largo plazo. El camino hacia la modificación de la enfermedad se ve obstaculizado por la patofisiología multifacética y los diversos mecanismos subyacentes a la EP. Los estudios en curso se dirigen a la agregación de α -sinucleína, complementados con esfuerzos para abordar vías específicas asociadas con las formas genéticas menos comunes de la enfermedad. El éxito de estos esfuerzos depende del establecimiento de puntos finales sólidos, la incorporación de tecnología y la identificación de biomarcadores fiables para el diagnóstico temprano y el seguimiento continuo de la progresión de la enfermedad. En el contexto del tratamiento sintomático, el enfoque debe cambiar hacia el perfeccionamiento de los enfoques existentes y el fomento del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los síntomas resistentes a la levodopa y las manifestaciones clínicas que deterioran sustancialmente la calidad de vida.

Stocchi, F., Bravi, D., Emmi, A. et al. Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. Nat Rev Neurol 20, 695–707 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01034-x>

Enfermedad de Huntington

Aberración genética en la enfermedad de Huntington con actividad alterada de TDP-43 y ARN m6A

La enfermedad de Huntington (HD) es causada por una expansión de la repetición CAG en el gen *HTT*, lo que conduce a una expresión génica alterada. Sin embargo, los mecanismos que conducen a la interrupción del procesamiento del ARN en HD siguen sin estar claros. **Thai B. Nguyen, Ricardo Miramontes, Carlos Chillón-Marinas, Roy Maimon, Sonia Vázquez-Sánchez, Alice L. Lau, Nicolette R. McClure y colegas** identificaron que TDP-43 y la proteína escritora N6-metiladenosina (m6A) METTL3 son reguladores ascendentes de la omisión de exones en múltiples sistemas HD. La localización nuclear interrumpida de TDP-43 y la acumulación citoplasmática de TDP-43 fosforilado ocurre en cerebros de ratones y humanos HD, y TDP-43 también se co-localiza con cuerpos similares a agregados nucleares HTT distintos de las inclusiones HTT mutantes. La unión de TDP-43 en ARN que codifican genes expresados diferencialmente y empalmados aberrantemente asociados a HD está disminuida. Finalmente, la modificación de ARN m6A está reducida en ARN expresados anormalmente en el cuerpo estriado del cerebro de ratones HD R6/2, incluso en sitios agrupados adyacentes a los sitios de unión de TDP-43. Esta evidencia apoya la pérdida de función de TDP-43 junto con la modificación alterada de m6A como un mecanismo subyacente al empalme alternativo en la EH.

Nguyen, T.B., Miramontes, R., Chillón-Marinas, C. et al. Aberrant splicing in Huntington's disease accompanies disrupted TDP-43 activity and altered m6A RNA modification. Nat Neurosci (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01850-w>

Esclerosis Múltiple

Nuevos caminos en el tratamiento de la esclerosis múltiple

El experimentado equipo directivo de Find Therapeutics está desarrollando un nuevo enfoque para reparar el daño de la mielina en la esclerosis múltiple, que a menudo se asocia con un deterioro visual temprano. El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) ha mejorado drásticamente en las últimas dos décadas gracias a la llegada de una segunda generación de terapias inmunomoduladoras. Estas terapias han reducido significativamente el riesgo de sufrir una recaída y han mejorado la recuperación al disminuir los ataques del sistema inmunológico sistémico al sistema nervioso central (SNC). Estas mejoras no han resuelto el problema de la progresión de la enfermedad, pero han desenmascarado los mecanismos subyacentes que la impulsan, como la falta de remielinización. La desmielinización continua en el SNC de las personas con EM puede provocar neuropatía óptica crónica (CON), un tipo de deterioro visual progresivo que puede provocar ceguera funcional. Actualmente no existen medicamentos en el mercado que puedan dirigirse a estos mecanismos patológicos o restaurar la visión en esta enfermedad.

Find Therapeutics, una empresa de biotecnología en fase clínica con sede en Montreal (Canadá), ha reunido un equipo directivo con una amplia experiencia en el desarrollo de fármacos para abordar estos mecanismos y revertir la progresión de la enfermedad. La empresa se fundó en 2020 para aprovechar el diseño racional de fármacos para las enfermedades autoinmunes. Su principal indicación es la EM, que afecta a unos 90 000 pacientes solo en EE. UU., la mayoría de ellos debido a la EM.

La empresa emergente recaudó recientemente 8.1 millones de dólares para respaldar el desarrollo clínico de su principal candidato, FTX-101, un péptido remielinizante de primera clase, y comenzó a administrar dosis a voluntarios sanos en un ensayo de fase 1 a principios de 2024.

El objetivo de Find ha sido capitalizar el desarrollo de péptidos transmembrana terapéuticos dirigidos a un nuevo mecanismo de acción que promueve la remielinización. Los enfoques inmunomoduladores

actuales no han logrado detener la progresión de la enfermedad de EM, lo que ha llevado a un reexamen de los mecanismos subyacentes a la progresión de la discapacidad.

“La progresión de la enfermedad está impulsada por una combinación de factores: inflamación compartimentada dentro del propio SNC, falla de la remielinización eficiente y neurodegeneración que conduce a la pérdida axonal”, dijo Robert Glanzman, quien se unió a Find como CMO en 2023 con más de 20 años de experiencia en la industria, incluidos roles de liderazgo en Roche, Novartis y Pfizer.

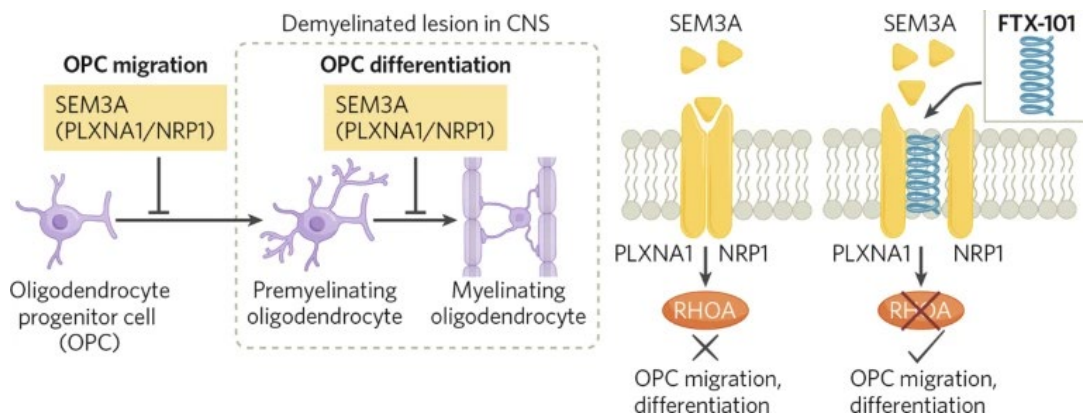
“La gente conceptualiza la mielina como un aislamiento alrededor de un cable. Pero los axones no pueden sobrevivir por mucho tiempo sin el soporte trófico crítico que proporciona la vaina de mielina. Es por eso que la falta de remielinización conduce a la neurodegeneración y la progresión de la enfermedad”, agregó Glanzman, quien anteriormente trabajó para desarrollar Ocrevus (ocrelizumab) tanto para la EM recurrente-remitente como para la EM primaria-progresiva mientras estaba en Roche.

En 2019, un equipo dirigido por el asesor de Find Dominique Bagnard, quien es profesor de la Universidad de Estrasburgo, Francia, publicó hallazgos seminales que describen cómo alterar los mecanismos que impulsan la progresión de la enfermedad de EM. El artículo demostró el potencial de alterar el complejo receptor neuropilina-1 (NRP1)/plexina-A1 (PLXNA1) utilizando un antagonista peptídico transmembrana, lo que inspiró el enfoque de Find. Los pacientes con EM sobreexpresan el receptor de señalización PLXNA1 en el SNC, que forma un heterodímero con NRP1. Cuando se activa por la semaforina-3A (SEM3A), que se regula positivamente en las lesiones de EM, el heterodímero inhibe dos pasos críticos de la remielinización: la diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) en oligodendrocitos mielinizantes (OL) y la migración de OPC y OL a lesiones desmielinizadas.

El FTX-101 es un péptido antagonista transmembrana del receptor NRP1/PLXNA1 diseñado racionalmente que ha demostrado la capacidad de penetrar el SNC y aumentar la remielinización en modelos *in vitro* e *in vivo* de EM. Find está investigando el FTX-101 en pacientes con EM crónica, donde no existe una terapia comercialmente disponible para abordar la desmielinización crónica del sistema visual en el cerebro y la pérdida de visión puede progresar sin cesar.

Actualmente, el FTX-101 se encuentra en la parte de dosis única ascendente de su estudio de fase 1 en voluntarios sanos, antes de pasar a la fase de dosis múltiples ascendentes. Se espera una lectura completa de los datos a mediados de 2025.

Los descubrimientos recientes sobre los mecanismos que impulsan la progresión de la enfermedad han inspirado un renacimiento del interés de los inversores en los enfoques terapéuticos de remielinización.



FTX-101 en acción. La desmielinización es un factor clave en la progresión de la esclerosis múltiple (EM). La semaforina 3A (SEM3A) se une a su receptor cognado, la neuropilina-1 (NRP1), para formar heterodímeros con un socio de señalización, la plexina A1 (PLXNA1). Durante el desarrollo, este complejo receptor ayuda a establecer una arquitectura neuronal normal en el sistema nervioso central (SNC)²⁻⁴. En adultos con EM, SEM3A y PLXNA1 se expresan de forma anormal en las lesiones activas y alrededor de ellas, lo que repelen la migración de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) e inhiben su diferenciación en oligodendrocitos mielinizantes (OL) maduros⁵. FTX-101 se une a PLXNA1 y NRP1. Esto interfiere con la heterodimerización del sistema correceptor y la activación de la señalización del segundo mensajero a través de la proteína transformadora RhoA (RHOA), promoviendo así la remielinización.

Find Therapeutics. Finding a new path in multiple sclerosis treatment. Biopharma dealmakers. 2024.

Binamé, F. et al. EMBO Mol. Med. 11, e10378 (2019).

Carulli, D. et al. Front. Synaptic Neurosci. 13, 672891 (2021).

Trametinib, un fármaco antitumoral, promueve la generación de oligodendrocitos y la formación de mielina

Los oligodendrocitos (OL) se diferencian de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) en el sistema nervioso central (SNC). La desmielinización es una característica común de muchas enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple (EM) y las leucodistrofias. Aunque la remielinización espontánea puede ocurrir después de una lesión de la mielina, no obstante, a menudo es insuficiente y puede conducir a una neurodegeneración agravada y discapacidades neurológicas. La vía MEK/ERK regula negativamente la diferenciación de OPC a OL y la remielinización en modelos de ratón. Para facilitar la posible evaluación clínica, **Ying Yang, Na Suo, Shi-hao Cui, Xuan Wu, Xin-yue Ren, Yin Liu, Ren Guo y Xin Xie** investigaron varios inhibidores de MEK que han sido aprobados por la FDA para terapias contra el cáncer en sistemas de diferenciación de OPC a OL tanto en ratones como en humanos. Trametinib, el primer inhibidor de MEK aprobado por la FDA, muestra el mejor efecto en la estimulación de la generación de OL *in vitro* entre los cuatro inhibidores de MEK examinados. Trametinib también mejora significativamente la remielinización tanto en el modelo de EAE inducida por MOG como en el modelo de desmielinización focal inducida por LPC. Más interesante aún, trametinib facilita la generación de OL MBP⁺ a partir de OPC derivadas de células madre embrionarias (ESC) humanas. El estudio del mecanismo indica que trametinib promueve la generación de OL al reducir la translocación nuclear de E2F1 y la actividad transcripcional posterior. Estos estudios indican un papel inhibitorio similar de MEK/ERK en la generación de OL en humanos y ratones. Apuntar a la vía MEK/ERK podría ayudar a desarrollar nuevas terapias o reutilizar medicamentos existentes para enfermedades desmielinizantes.

Yang, Y., Suo, N., Cui, Sh. et al. Trametinib, an anti-tumor drug, promotes oligodendrocytes generation and myelin formation. Acta Pharmacol Sin 45, 2527–2539 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01313-9>

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Abordar los patomecanismos comunes de la enfermedad para tratar la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad devastadora con opciones de tratamiento limitadas. En los últimos años hemos presenciado un aumento de la investigación traslacional sobre la ELA, lo que ofrece la posibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad. Aunque los avances que utilizan enfoques dirigidos a los genes han demostrado potencial para tratar a pacientes con mutaciones específicas que causan enfermedades, la aplicabilidad de dichas terapias sigue restringida a una minoría de individuos. Por lo tanto, las terapias dirigidas a mecanismos más generales que subyacen a la patología de la neurona motora en la ELA son de considerable interés. La patología de la ELA está asociada con la interrupción de una serie compleja de vías celulares clave, incluido el procesamiento del ARN, la proteostasis, el metabolismo y la inflamación. **Kierie M. E. Faller, Helena Chaytow y Thomas H. Gillingwater** detalla los intentos de restaurar la homeostasis celular apuntando a estas vías con el fin de desarrollar terapias para la ELA eficaces y de amplia aplicación.

Faller, K.M.E., Chaytow, H. & Gillingwater, T.H. Targeting common disease pathomechanisms to treat amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01049-4>

Depresión

Estudio genético del tono de voz en el trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) a menudo no se diagnostica debido a la ausencia de biomarcadores claros. **Yazheng Di, Elior Rahmani, Joel Mefford, Jinhao Wang, Vijay Ravi, Aditya Gorla, Abeer Alwan, Kenneth S. Kendler, Tingshao Zhu y Jonathan Flint** buscaron biomarcadores de voz para el TDM, biomarcadores indicativos de la predisposición al TDM y biomarcadores que reflejan los síntomas depresivos actuales. Utilizando un diseño metaanalítico de dos etapas para eliminar los factores de confusión, probaron la asociación entre las características que representan el tono vocal y el TDM en un estudio de cohorte de casos y controles multicéntrico de mujeres chinas con depresión recurrente. Se replicaron dieciséis características en una cohorte independiente, con coeficientes de asociación absoluta (valores beta) del análisis combinado que oscilaban entre 0.24 y 1.07, lo que indica efectos moderados a grandes. La significación estadística de estas asociaciones se mantuvo sólida, con valores P que oscilaban entre 7.2×10^{-6} y 6.8×10^{-58} . Once características se asociaron significativamente con los síntomas depresivos actuales. Utilizando datos de genotipo, descubrieron que esta asociación se debía en parte a una correlación genética con el TDM. Las características vocales significativas, que reflejan un cambio de tono más lento y un tono más bajo, alcanzaron un AUC-ROC de 0.90 (sensibilidad de 0.85 y especificidad de 0.81) en la clasificación del TDM. Estos resultados devuelven las características vocales a una posición más central en el trabajo clínico y de investigación sobre el TDM.

Di, Y., Rahmani, E., Mefford, J. et al. Unraveling the associations between voice pitch and major depressive disorder: a multisite genetic study. Mol Psychiatry (2024). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02877-y>

Respuesta clínica al neurofeedback en la depresión mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) plantea un importante desafío para la salud pública debido a su alta prevalencia y la carga sustancial que supone para las personas y los sistemas de atención sanitaria. El neurofeedback mediante resonancia magnética funcional en tiempo real (rtfMRI-NF) parece prometedor como tratamiento para este trastorno, aunque sus mecanismos de acción siguen sin estar claros. **Masaya Misaki, Kymberly D. Young, Aki Tsuchiyagaito, Jonathan Savitz y Salvador M. Guinjoan** investigaron los patrones de respuesta de todo el cerebro durante el entrenamiento con rtfMRI-NF para explicar la variabilidad interindividual en la eficacia clínica en el TDM. Analizaron datos de 95 participantes (67 activos, 28 de control) con TDM de estudios previos de rtfMRI-NF diseñados para aumentar la activación de la amígdala izquierda a través de la evocación de memoria autobiográfica positiva. Se observó una reducción significativa de los síntomas en el grupo activo ($t = -4.404$, $d = -0.704$, $p < 0.001$) pero no en el grupo de control ($t = -1.609$, $d = -0.430$, $p = 0.111$). Sin embargo, la activación de la amígdala izquierda no explicó la variabilidad en la eficacia clínica. Para dilucidar el proceso de entrenamiento cerebral subyacente al efecto clínico, examinaron los patrones de activación de todo el cerebro durante dos fases críticas del procedimiento de neurofeedback: activación durante el período de autorregulación y respuestas transitorias a presentaciones de señales de retroalimentación. Mediante un proceso sistemático que implica selección de características, extracción de múltiples variables y agrupamiento con validación cruzada, identificaron dos subtipos de activación de la regulación y tres subtipos de respuestas cerebrales a señales de retroalimentación. Estos subtipos se asociaron significativamente con el efecto clínico (subtipo de regulación: $F = 8.735$, $p = 0.005$; subtipo de respuesta de retroalimentación: $F = 5.326$, $p = 0.008$; interacción de los subtipos: $F = 3.471$, $p = 0.039$). Los subtipos asociados con una reducción significativa de los síntomas se caracterizaron por aumentos selectivos en las regiones de control, incluidas las áreas prefrontales laterales, y disminuciones en las regiones asociadas con el pensamiento autorreferencial, como las áreas del modo predeterminado. Estos hallazgos sugieren que la actividad cerebral a gran escala durante el entrenamiento es más crítica para la eficacia clínica que el nivel de activación en la región objetivo del neurofeedback en sí. Adaptar el entrenamiento de neurofeedback para incorporar estos patrones podría mejorar significativamente su eficacia terapéutica.

Misaki, M., Young, K.D., Tsuchiyagaito, A. et al. Clinical response to neurofeedback in major depression relates to subtypes of whole-brain activation patterns during training. Mol Psychiatry (2024). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02880-3>

Asociación de las concentraciones de α -klotho con la mortalidad cardiovascular en adultos con depresión

Jiayu Zhao, Tong Zhou, Yang Jing, Jiarui Shao, Cailin Xie, Yingying Huang, Tian Long y Jiaming Luo examinaron los niveles de α -klotho en adultos estadounidenses deprimidos y su asociación con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (2007-2016) y detalles de mortalidad del Índice Nacional de Muertes hasta el 31 de diciembre de 2019. Incluyendo 3329 participantes con depresión, los hallazgos revelaron 485 muertes por todas las causas y 113 muertes cardiovasculares. Para investigar la asociación no lineal entre α -klotho y mortalidad, se desarrollaron el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, splines cúbicos restringidos y el modelo de riesgos proporcionales de Cox de dos partes. Los análisis indicaron una relación en "forma de L" entre los niveles de α -klotho transformados en ln y la mortalidad por todas las causas, con un efecto umbral significativo en 6.53 ln(pg/ml). Por debajo de este umbral, los niveles de α -klotho transformados en ln se relacionaron inversamente con la mortalidad por todas las causas (HR ajustado 0.33, IC del 95% = 0.19-0.56), sin asociación significativa por encima de él (HR ajustado 1.41, IC del 95% = 0.84-2.36). La mortalidad cardiovascular no mostró vínculo con los niveles de α -klotho. El análisis de subgrupos mostró que la asociación entre la concentración de α -klotho transformada en ln y la mortalidad por todas las causas fue consistente en los subgrupos según género, edad, IMC, raza y depresión (P ajustada > 0.05). El estudio descubre una asociación no lineal "en forma de L" entre los niveles de α -klotho transformada en ln y la mortalidad por todas las causas en individuos deprimidos, lo que sugiere la evaluación de α -klotho como una herramienta para identificar pacientes de alto riesgo y guiar estrategias preventivas para mejorar la supervivencia.

Zhao, J., Zhou, T., Jing, Y. et al. Association of α -klotho concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in American adults with depression: a national prospective cohort study. Transl Psychiatry 14, 505 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03215-0>

Esquizofrenia

Riesgo genético de esquizofrenia resistente al tratamiento

La disfunción de los sistemas de dopamina se ha considerado durante mucho tiempo un sello distintivo de la esquizofrenia, y casi todos los tratamientos farmacológicos de primera línea actuales bloquean los receptores D2 de dopamina. Sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes no responderán adecuadamente a estos agentes y se consideran resistentes al tratamiento. Aunque se ha observado una capacidad de síntesis de dopamina presináptica estriatal anormalmente alta en personas con esquizofrenia, los estudios de pacientes resistentes al tratamiento no han mostrado este patrón e incluso han encontrado lo opuesto, es decir, reducciones en la capacidad de síntesis de dopamina presináptica estriatal. No ha quedado claro si dichas reducciones representan de hecho epifenómenos clínicos como la medicación u otros efectos del tratamiento o si más bien representan diferencias neurobiológicas relacionadas con la etiología. Para comprender las implicaciones dopaminérgicas de la predisposición genética para la esquizofrenia resistente al tratamiento sin la confusión de los epifenómenos clínicos, **Daniel Paul Eisenberg, Rachael Keir Blackman, Maria G. Tietcheu, Philip D. Kohn, Jasmin S. Bettina, Bhaskar Kolachana, Michael D. Gregory y Karen F. Berman** estudiaron una cohorte de individuos sanos sin enfermedad neuropsiquiátrica mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con [18F]-FDOPA y descubrieron que la capacidad de síntesis de dopamina presináptica estriatal mostró una asociación directa esperada con la carga de riesgo genético acumulativo para la esquizofrenia general, pero una asociación inversa con el riesgo poligénico específico para la esquizofrenia resistente al tratamiento. La evaluación posterior de la disponibilidad del receptor de dopamina D2/3 en una cohorte superpuesta mediante

PET con [18F]-fallypride no identificó ningún efecto del riesgo genético en el cuerpo estriado, pero encontró una asociación con el riesgo poligénico de esquizofrenia resistente al tratamiento en el tálamo. En general, estos resultados coinciden con estudios PET previos en pacientes e implican, al menos con respecto al sistema de la dopamina, mecanismos moleculares fundamentalmente distintos en la predisposición genética única para la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Eisenberg, D.P., Blackman, R.K., Tietcheu, M.G. et al. Genetic risk for treatment resistant schizophrenia and corresponding variation in dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability in healthy individuals. Mol Psychiatry (2024). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02873-2>

Análisis genético de biotipos de psicosis

La red de esquizofrenia bipolar para fenotipos intermedios (B-SNIP) creó biotipos de psicosis basados en mediciones neurobiológicas en una muestra de múltiples ascendencias. Estos biotipos se cruzan con los diagnósticos del DSM de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar con psicosis. Dos métodos de ajuste de ascendencia post hoc desarrollados recientemente de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) generan PRS ajustadas a la ascendencia (AAPRS), que permiten el análisis de PRS de muestras de múltiples ascendencias. Aplicado a PRS de esquizofrenia, **Cuihua Xia, Ney Alliey-Rodriguez, Carol A. Tamminga, Matcheri S. Keshavan, Godfrey D. Pearlson y colegas** encontraron que el método AAPRS de Khera muestra una portabilidad superior y una precisión de predicción comparable en comparación con el método Ge. Los tres biotipos de trastornos de psicosis tenían AAPRS similares en todas las ascendencias. En el análisis genómico de biotipos, 12 genes e isoformas mostraron asociaciones genómicas significativas con biotipos específicos en un estudio de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) de expresión regulada genéticamente (GRex) en el cerebro adulto y el cerebro fetal. La inflación de TWAS se abordó mediante la inclusión de componentes principales del genotipo en los análisis de asociación. Siete de estos 12 genes/isoformas cumplieron con los criterios de aleatorización mendeliana (MR) para una posible causalidad, incluidos cuatro genes *TMEM140*, *ARTN*, *C1orf115*, *CYREN* y tres transcripciones ENSG00000272941, ENSG00000257176, ENSG00000287733. Estos genes están enriquecidos en las vías biológicas de señalización de reordenamiento durante la transfección (RET), interacciones de la molécula de adhesión celular neuronal 1 (NCAM1) y señalización NCAM para el crecimiento de neuritas. Las asociaciones específicas con los biotipos sugieren que los ensayos clínicos farmacológicos y las investigaciones biológicas podrían beneficiarse del análisis de los biotipos por separado.

Xia, C., Alliey-Rodriguez, N., Tamminga, C.A. et al. Genetic analysis of psychosis Biotypes: shared Ancestry-adjusted polygenic risk and unique genomic associations. Mol Psychiatry (2024). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02876-z>

Variables psicopatológicas, deterioro cognitivo y funcionamiento en la vida real de personas con esquizofrenia

Luigi Giuliani, Francesco Sanmarchi, Armida Mucci, Paola Rucci, Edoardo Caporusso y colegas investigaron las relaciones causales entre el deterioro cognitivo, la psicopatología y el funcionamiento en la vida real en una muestra grande de personas con esquizofrenia, utilizando un procedimiento de descubrimiento causal basado en datos gráficos ancestrales parciales (PAG). Este método puede proporcionar información adicional para la identificación de posibles objetivos terapéuticos para promover la recuperación en personas con esquizofrenia crónica. Se utilizaron instrumentos de última generación para evaluar las variables del estudio. Se generaron dos PAG al inicio y después de 4 años de seguimiento para modelar la naturaleza de las relaciones causales que vinculan la psicopatología, la cognición y el funcionamiento. La muestra del estudio estuvo compuesta por más de 600 pacientes clínicamente estables con esquizofrenia en dos puntos temporales. El modelo de PAG indicó que el deterioro de la memoria de trabajo es el primer antecesor de los vínculos causales, influyendo en todos los demás dominios neurocognitivos, la cognición social y la capacidad funcional, lo que a su vez afecta el funcionamiento de la vida cotidiana. Desde este dominio del funcionamiento se dirige un vínculo causal a la desorganización y los síntomas positivos, y otro a los dominios de habilidades laborales y relaciones interpersonales; este último tenía un vínculo directo con la asocialidad y los otros dominios

de síntomas negativos. La estructura de los PAG no difirió significativamente entre el inicio y el seguimiento, lo que indica la estabilidad del modelo de relación causal investigado transversalmente en ambos puntos temporales. El papel del deterioro de la memoria de trabajo en las vías hacia los resultados funcionales en la esquizofrenia destaca la importancia de implementar intervenciones integradas de rehabilitación cognitiva y farmacológica dirigidas a la neurocognición. El impacto de la vida cotidiana y el funcionamiento interpersonal en la presentación clínica de la esquizofrenia sugiere que los tratamientos integrados y personalizados, que promueven habilidades relevantes para mejorar estos resultados funcionales, pueden tener un impacto beneficioso en los resultados clínicos.

Giuliani, L., Sanmarchi, F., Mucci, A. et al. Investigating the causal pathways among psychopathological variables, cognitive impairment, and real-life functioning in people with schizophrenia. Schizophr 11, 1 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00545-2>

Comorbilidades médicas generales en trastornos psicóticos en Finlandia

La esquizofrenia (SZ), el trastorno esquizoafectivo (SZA), el trastorno bipolar (BD) y la depresión psicótica (PD) se asocian con muerte prematura debido a comorbilidades médicas generales (GMC) prevenibles. La interacción entre psicosis, factores de riesgo y GMC es compleja y debe dilucidarse. Se justifican más investigaciones, en particular entre aquellos con SZA o PD. **Johan Ahti, Tuula Kiesepä, Willehard Haaki, Jaana Suvisaari, Solja Niemelä, Kimmo Suokas y colegas** evaluaron la asociación entre los trastornos psicóticos basados en registros y los diagnósticos de GMC en una gran muestra nacional de participantes con diferentes trastornos psicóticos. Además, examinaron si el índice de masa corporal (IMC) y el tabaquismo como factor de riesgo de GMC explica las diferencias entre los grupos de diagnóstico. Este fue un estudio transversal de una población clínica de participantes (n = 10 417) en el estudio finlandés SUPER. Diagnósticos basados en registros de trastornos psicóticos e hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva crónica. Se obtuvieron datos sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cánceres, cardiopatía isquémica y trastornos hepáticos. Se registraron el índice de masa corporal (IMC) de los participantes y su consumo de tabaco declarado por ellos mismos. Se calculó el efecto total de la categoría diagnóstica ajustada por edad y sexo, así como el efecto directo, incluidos los factores de riesgo conocidos, utilizando regresión logística. Independientemente de la categoría diagnóstica, los participantes tenían un IMC alto (promedio de 30.3 kg/m²) y el tabaquismo actual era común (42.4%). La diabetes y la EPOC fueron más comunes en la esquizofrenia que en otras categorías diagnósticas. Las diferencias entre los trastornos psicóticos no se explicaban únicamente por la obesidad o el tabaquismo. La obesidad y el tabaquismo prevalecieron en todas las categorías diagnósticas de trastornos psicóticos, y se justifican esfuerzos continuos de prevención. Existen diferencias adicionales en la prevalencia de GMC entre los trastornos psicóticos que no se explican por obesidad y tabaquismo.

Ahti, J., Kiesepä, T., Haaki, W. et al. General medical comorbidities in psychotic disorders in the Finnish SUPER study. Schizophr 10, 124 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00546-1>

Alteraciones del lipidoma de la sustancia blanca en el cerebro de pacientes con esquizofrenia

Numerosos estudios de imágenes cerebrales han informado alteraciones de la sustancia blanca en la esquizofrenia, pero el análisis del lipidoma del tejido correspondiente sigue siendo incompleto. **Dmitry Senko, Olga Efimova, Maria Osetrova, Nikolay Anikanov, Maria Boyko, Maksim Sharaev, Anna Morozova, Yana Zorkina, Maksim Kislov, Georgiy Kostyuk, Elena Stekolshchikova y Philipp Khaitovich** investigaron la composición del lipidoma de seis regiones de la sustancia blanca subcortical correspondientes a las principales vías axónicas tanto en sujetos de control como en pacientes con esquizofrenia. Las seis regiones mostraron un patrón consistente de alteraciones cuantitativas del lipidoma en la esquizofrenia, que involucran las clases de lípidos formadores de mielina y asociados a las mitocondrias. Si bien los niveles de alteración de los lípidos formadores de mielina, en particular

los esfingolípidos, se alinearon con el alcance de los cambios de mielina informados en estudios de imágenes cerebrales estructurales, una disminución significativa de las mitocondrias en la materia blanca, indicada por las alteraciones del lipidoma, no se había investigado previamente. Para verificar este efecto, realizaron un análisis del lipidoma en un conjunto más grande de individuos y en la fracción de membrana enriquecida con mitocondrias, así como el contenido mitocondrial cuantificado directamente. Estos resultados sugieren una reducción sustancial del cociente mitocondrial acompañado del desequilibrio en los lípidos de mielina en la materia blanca de la esquizofrenia.

Senko, D., Efimova, O., Osetrova, M. et al. *White matter lipidome alterations in the schizophrenia brain. Schizophr* 10, 123 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00542-5>

Trastorno de Conducta Alimentaria

Impacto de las intervenciones de afirmación de género en el riesgo de diagnóstico de trastornos alimentarios entre personas transgénero y de género diverso

Matthew Loria, Tomasz Tabernacki, Elad Fraiman, Jaime Perez, Jessica Abou Zeki, Julia Palozzi y colegas evaluaron el riesgo de ser diagnosticado con un trastorno alimentario entre personas transgénero y de género diverso (TGD), examinando específicamente cómo difiere este riesgo después de la terapia médica de afirmación de género (GAMT).

El estudio utiliza datos de registros médicos electrónicos (EMR) de la base de datos TriNetX. Se identificó un total de 90 955 personas TGD en la base de datos TriNetX. Los individuos transgénero se dividieron en cohortes según las intervenciones de afirmación de género que recibieron. Para evaluar el riesgo de diagnósticos de trastornos alimentarios en los grupos, aplicaron un modelo de riesgos proporcionales de Cox con la atención de afirmación de género como covariable variable en el tiempo.

Los individuos transfemeninos que reciben terapia hormonal (TH) tienen una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticados con un trastorno alimentario en comparación con aquellos sin intervención (HR: 1.67, IC del 95%: 1.41, 1.98). Por el contrario, los individuos transmasculinos en TH muestran un riesgo reducido de ser diagnosticados con un trastorno alimentario en relación con aquellos sin intervención (HR: 0.83, IC del 95%: 0.76, 0.90).

Después de someterse a una terapia médica de afirmación de género, el riesgo de diagnóstico de trastorno alimentario aumenta para los individuos transfemeninos y disminuye para los individuos transmasculinos. Las diferencias observadas en el riesgo entre las personas transfemeninas y transmasculinas en la prueba GAMT pueden atribuirse a factores como las normas sociales de género, las variaciones en las prácticas de detección y los efectos fisiológicos de la terapia hormonal en la sintomatología de los trastornos alimentarios. Se necesitan más investigaciones para aclarar estas influencias y respaldar intervenciones personalizadas.

Loria, M., Tabernacki, T., Fraiman, E. et al. *The impact of gender-affirming interventions on eating disorder diagnosis risk among transgender and gender-diverse individuals. Commun Med* 4, 283 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00704-7>

Trastorno de Adicción

Efectos agudos de R-MDMA, S-MDMA y MDMA racémica en gente sana

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) racémica aumenta de forma aguda el estado de ánimo, los sentimientos de empatía, confianza y cercanía con los demás y se investiga para ayudar a la psicoterapia. La investigación preclínica indica que la S-MDMA libera monoaminas y oxitocina de forma más potente que la R-MDMA, mientras que la R-MDMA estimula de forma más potente los receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina-2A. La S-MDMA puede tener más propiedades estimulantes y la R-MDMA puede ser más parecida a la psicodelia. Sin embargo, los efectos agudos de la S- y la R-MDMA no se han examinado en un estudio controlado en humanos. **Isabelle Straumann, Isidora Avedisian, Aaron Klaiber, Nimmy Varghese, Anne Eckert, Deborah Rudin, Dino Luethi y Matthias E. Liechti** utilizaron un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para comparar los efectos agudos de la MDMA (125 mg), la S-MDMA (125 mg), la R-MDMA (125 mg y 250 mg) y el placebo en 24 participantes sanos. Las medidas de resultados incluyeron efectos subjetivos, autonómicos y adversos, farmacocinética y concentraciones plasmáticas de oxitocina, prolactina y cortisol. La S-MDMA (125 mg) indujo mayores efectos subjetivos (“estimulación”, “subidón de la droga”, “felicidad”, “apertura”) y mayores aumentos en la presión arterial que la R-MDMA (tanto 125 como 250 mg) y la MDMA (125 mg). Inesperadamente, la R-MDMA no produjo más efectos psicodélicos que la S-MDMA. La S-MDMA aumentó la prolactina plasmática más que la MDMA, y la S-MDMA aumentó el cortisol y la oxitocina plasmáticas más que la MDMA y la R-MDMA. La semivida de eliminación plasmática de la S-MDMA fue de 4.1 h después de la administración. La semivida de la R-MDMA fue de 12 y 14 h después de la administración de 125 y 250 mg, respectivamente. Las semividas de la S-MDMA y la R-MDMA fueron de 5.1 h y 11 h, respectivamente, después de la administración de MDMA racémico. Las concentraciones del metabolito de MDMA formado por CYP2D6, 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina, fueron menores después de la administración de R-MDMA en comparación con la administración de S-MDMA. Los hallazgos farmacocinéticos son consistentes con la inhibición de CYP2D6 mediada por R-MDMA. Los efectos estimulantes más fuertes de S-MDMA en el presente estudio pueden reflejar la mayor potencia de S-MDMA en lugar de diferencias cualitativas entre S-MDMA y R-MDMA. Se pueden esperar efectos agudos equivalentes de S-MDMA, MDMA y R-MDMA en dosis de 100, 125 y 300 mg, respectivamente, y es necesario investigarlos.

Straumann, I., Avedisian, I., Klaiber, A. et al. Acute effects of R-MDMA, S-MDMA, and racemic MDMA in a randomized double-blind cross-over trial in healthy participants. Neuropsychopharmacol. 50, 362–371 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01972-6>

El tabaco mejora la neuroinflamación y las funciones cognitivas en personas con VIH

Las personas que viven con VIH (VIH+) tienen aproximadamente el doble de probabilidades de fumar cigarrillos (Smok+) que la población general. Con la llegada de terapias antirretrovirales eficaces, es cada vez más importante comprender los efectos de la infección crónica por VIH y el tabaquismo en la función cerebral y la cognición, ya que las personas VIH+ presentan una mayor neuroinflamación y déficits cognitivos incluso con dichas terapias. Basándonos en estudios previos que demuestran que fumar reduce un marcador de neuroinflamación en personas VIH-, **Arthur L. Brody, Anna K. Mischel, Andre Y. Sanavi, Alvin Wong, Ji Hye Bahn, Arpi Minassian y colegas** plantearon la hipótesis de que las personas VIH+/fumadoras tendrían menos neuroinflamación y un mejor control cognitivo que las personas VIH+/fumadoras. Cincuenta y nueve participantes (VIH-/Fumador- [n = 16], VIH-/Fumador+ [n = 14], VIH+/Fumador- [n = 18] y VIH+/Fumador+ [n = 11]) se sometieron a pruebas de elegibilidad iniciales, tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar los niveles de un marcador de neuroinflamación y evaluación del control cognitivo con la prueba de rendimiento continuo de 5 opciones con traducción inversa (5C-CPT), y los fumadores habían fumado hasta la saciedad antes de

la prueba. Para los datos de la PET, se encontró un efecto significativo del estado de tabaquismo en el valor de captación estandarizado (SUV) de cerebro completo (WB) entre los participantes VIH+/Fumador+ y VIH+/Fumador- (debido a un SUV de WB un 18.8% menor en el grupo VIH+/Fumador+). Los participantes VIH+/Fumadores- mostraron un SUV de WB medio 13.5% más alto que los participantes VIH-/Fumadores-. Para el 5C-CPT, los participantes VIH+/Fumadores+ obtuvieron un rendimiento significativamente mejor que los participantes VIH+/Fumadores- (d prime), y los participantes VIH+/Fumadores obtuvieron un rendimiento peor que los participantes VIH-/Fumadores-. Por lo tanto, los individuos VIH+/Fumadores+ demostraron niveles más bajos del marcador de neuroinflamación y un mejor control cognitivo que los individuos VIH+/Fumadores-. Dado que los individuos VIH+ cuyo VIH está bien controlado aún pueden tener complicaciones neurocognitivas crónicas, los resultados del estudio sugieren posibles caminos para futuras investigaciones sobre tratamientos relacionados con la nicotina para prevenir tales complicaciones.

Brody, A.L., Mischel, A.K., Sanavi, A.Y. et al. *Cigarette smoking is associated with reduced neuroinflammation and better cognitive control in people living with HIV. Neuropsychopharmacol.* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02035-6>

Seguridad y farmacodinamia cognitiva con 3-metilmecatínona (3-MMC)

La 3-metilmecatínona (3-MMC) es una droga de diseño que pertenece al grupo de las catínonas sintéticas. El compuesto ha sido regulado en muchas jurisdicciones debido a preocupaciones de salud pública asociadas con su uso excesivo. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos que hayan evaluado el perfil de riesgo de la 3-MMC en el rango recreativo de dosis bajas a moderadas. El estudio actual, realizado por **Johannes G. Ramaekers, Johannes T. Reckweg, Natasha L. Mason, Kim P. C. Kuypers, Stefan W. Toennes y Eef L. Theunissen**, el primero en humanos (N = 14), evaluó el impacto de tres dosis crecientes de 3-MMC (25, 50 y 100 mg) sobre los signos vitales, la función neurocognitiva, el estado de conciencia, el apetito y el deseo de la droga, en un ensayo cruzado, controlado con placebo. Se administró repetidamente una batería de pruebas y cuestionarios neurocognitivos, así como mediciones de los signos vitales hasta 5 horas después de la dosis. En general, la 3-MMC causó aumentos dependientes de la dosis en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aunque no de importancia clínica, y sensaciones de euforia subjetiva. Además, la 3-MMC indujo una mejora relacionada con la dosis del desempeño de la tarea en varios dominios neurocognitivos, incluida la velocidad de procesamiento, la flexibilidad cognitiva, la función psicomotora, la atención y la memoria. El control de los impulsos no se vio afectado por la 3-MMC. Los participantes también informaron aumentos leves en los efectos disociativos y psicodélicos, disminución del apetito y dieron mayores calificaciones de gusto y deseo por la 3-MMC que fueron transitorias en el tiempo. En general, el perfil cardiovascular, psicoestimulante y psicotomimético de la 3-MMC parece ser coherente con el de los compuestos estructuralmente relacionados con la anfetamina. Se concluye que las dosis bajas a moderadas de 3-MMC fueron bien toleradas y seguras y que los posibles riesgos para la salud solo podrían ocurrir con dosis altas o excesivas de 3-MMC.

Ramaekers, J.G., Reckweg, J.T., Mason, N.L. et al. *Safety and cognitive pharmacodynamics following dose escalations with 3-methylmethcathinone (3-MMC): a first in human, designer drug study. Neuropsychopharmacol.* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02042-7>

La inserción sináptica de AMPAR permeables al Ca²⁺ mediada por Epac2 en el núcleo accumbens contribuye a la incubación del ansia por cocaína

La acumulación de AMPAR permeables al Ca²⁺ carentes de GluA2 (CP-AMPA) en las neuronas espinosas medianas (MSN) del núcleo accumbens (NAc) es necesaria para la expresión de la incubación del ansia por cocaína. La proteína de intercambio activada directamente por cAMP (Epac) es un efector intracelular de cAMP y un factor de intercambio de nucleótidos de guanina para la pequeña GTPasa Rap1. Se ha implicado a Epac2 en el tráfico de receptores AMPA en las sinapsis

centrales. **Xiaojie Liu, Yao Huang, Lianwei Mu, Vladislav Friedman, Thomas J. Kelly, Ying Hu, Dong Yuan y Qing-song Liu** probaron la hipótesis de que la activación de Epac2 contribuye a la acumulación de CP-AMPA en las MSN del NAc y a la incubación del ansia por la cocaína. El agonista selectivo de Epac2 S-220 facilitó la inserción sináptica de CP-AMPA carentes de GluA2 en sinapsis excitatorias en las MSN del NAc. Además, la abstinencia prolongada de la autoadministración de cocaína en ratas resultó en niveles elevados de Rap1-GTP en el NAc, lo que implica que Epac2 se activa durante la incubación. Es importante destacar que la supresión de Epac2 por shRNA mediada por AAV en el núcleo del NAc atenuó la acumulación de CP-AMPA y la conducta de búsqueda de droga inducida por señales después de la abstinencia prolongada de la autoadministración de cocaína. Por el contrario, la inhibición farmacológica aguda de Epac2 con el inhibidor selectivo de Epac2 ESI-05 no alteró los CP-AMPA que ya se habían acumulado durante la incubación, y la aplicación intra-NAc de ESI-05 no afectó significativamente la búsqueda de la droga inducida por señales tras la abstinencia prolongada. En conjunto, estos resultados sugieren que la activación de Epac2 durante el período de incubación, pero no durante la búsqueda de la droga inducida por señales, conduce a la acumulación de CP-AMPA en las MSN del NAc, lo que a su vez contribuye a la incubación del ansia de cocaína.

*Liu, X., Huang, Y., Mu, L. et al. Epac2-mediated synaptic insertion of Ca²⁺-permeable AMPARs in the nucleus accumbens contributes to incubation of cocaine craving. *Neuropsychopharmacol.* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02030-x>*

Trastorno del Sueño

Calidad del sueño e hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo importante para los eventos cardiovasculares en todo el mundo y se sabe poco sobre su asociación con la calidad del sueño (CS) entre los africanos. **Oluwafemi Gbolahan Aremu, Osahon Jeffery Asowata, David Kadan Danladi, Akinkunmi Paul Okekunle y Onoja Matthew Akpa** evaluaron la asociación de la CS con la hipertensión entre los adultos en Ibadan, Nigeria. En Ibadan y sus suburbios, identificaron a 3635 participantes en el estudio puerta a puerta de investigación comunitaria de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (COMBAT-CVDs). El cuestionario de calidad de la sangre fue autoinformado y las puntuaciones del cuestionario de calidad de la sangre se clasificaron según la distribución de terciles en esta muestra como buenas (<9), moderadas (10-18) y malas (≥ 19), y la hipertensión se definió como una de las siguientes condiciones: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o diagnóstico previo por un profesional de la salud certificado o uso actual de medicamentos para reducir la presión arterial. Usando un buen cuestionario de calidad de la sangre como referencia, se utilizaron modelos de regresión logística para estimar la razón de probabilidades ajustada por múltiples variables y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las probabilidades de hipertensión por terciles de puntuaciones del cuestionario de calidad de la sangre en una prueba bilateral con $p < 0.05$. En total, 1182 (32.5%) tenían una calidad social deficiente, 903 (24.8%) tenían hipertensión y la media (\pm DE) de edad era de 35.3 ± 15.2 años en esta muestra. Las probabilidades ajustadas multivariadas de hipertensión por terciles de puntuaciones de calidad social (usando una buena calidad social como referencia) fueron OR: 1.13 (IC del 95%: 0.92, 1.38) para calidad social moderada y OR: 1.29 (IC del 95%: 1.05, 1.59) para calidad social deficiente; P para la tendencia = 0.06 después de ajustar las covariables relevantes. La calidad social deficiente se asocia con mayores probabilidades de hipertensión en esta muestra. El imperativo de intervenciones culturalmente sensibles para mejorar la calidad social sería prometedor para gestionar la carga de hipertensión asociada al sueño deficiente en esta población.

*Aremu, O.G., Asowata, O.J., Danladi, D.K. et al. Sleep quality and hypertension in an indigenous African population: a cross-sectional investigation from the COMBAT-CVDs study. *J Hum Hypertens* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00971-w>*

Las fluctuaciones infralentas de la actividad del *locus coeruleus* noradrenérgico son los guardianes del ciclo de sueño NREM-REM

El *locus coeruleus* noradrenérgico (LC) regula los niveles de excitación durante la vigilia, pero su papel en el sueño sigue sin estar claro. **Alejandro Osorio-Forero, Georgios Foustoukos, Romain Cardis, Najma Cherrad, Christiane Devenoges, Laura M. J. Fernandez y Anita Lüthi** demuestran en ratones que la actividad neuronal fluctuante del LC divide el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREMS) en dos estados autónomos cerebrales que gobiernan el ciclo NREMS-REMS durante períodos de ~50 s. Una actividad elevada de LC induce un estado de excitación subcortical-autónoma que facilita los microdespertares corticales, mientras que una actividad baja de LC es necesaria para las transiciones de NREMS a REMS. Esta alternancia funcional regula la duración del ciclo NREMS-REMS estableciendo ventanas permisivas para las entradas de REMS durante el sueño no perturbado, mientras que limita estas entradas a un máximo de una por período de ~50 s durante la restricción de REMS. Una vigilia enriquecida con estímulos y que promueve el estrés se asoció con niveles más largos y más cortos de actividad alta y baja de LC, respectivamente, durante los NREMS posteriores, lo que resultó en una mayor fragmentación de NREMS inducida por microdespertar y un inicio tardío de REMS. Las fluctuaciones de la actividad de LC son guardianes del ciclo NREMS-REMS y este papel está influenciado por las experiencias adversas de vigilia.

Osorio-Forero, A., Foustoukos, G., Cardis, R. et al. Infralow noradrenergic locus coeruleus activity fluctuations are gatekeepers of the NREM-REM sleep cycle. Nat Neurosci 28, 84–96 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01822-0>

Trastornos del Neurodesarrollo

Variantes RICTOR asociadas a trastornos del neurodesarrollo

RICTOR es un componente clave del complejo de señalización mTORC2 que participa en la regulación de crecimiento, proliferación y supervivencia celular. RICTOR se expresa en gran medida en las neuronas y es necesario para el desarrollo cerebral. **Raphael Carapito, Anne Molitor, Lisa Pavinato, Alaa Skeyni, Magalie Lambert, Angélique Pichot, Jihong Jiang y colegas** muestran ocho pacientes no relacionados que presentan discapacidad intelectual y/o retraso del desarrollo y que portan variantes en el gen *RICTOR*. La presentación fenotípica es diversa con características asociadas que incluyen retraso del crecimiento, dificultades para la alimentación, comportamiento anormal, convulsiones, hipertensión, anomalías cerebrales y varias otras malformaciones congénitas de órganos y esqueletos. Todos los pacientes portaban variantes *de novo* o heterocigotas heredadas de un progenitor afectado, incluidas tres variantes sin sentido, cuatro variantes de pérdida de función y una delección de 3 kb que abarcan *RICTOR*. La vía mTORC2 estaba hiperactivada en los fibroblastos de un paciente que portaban una variante sin sentido, mientras que la expresión de *RICTOR* permaneció sin cambios, lo que indica un mecanismo de ganancia de función. La secuenciación de ARN en fibroblastos embrionarios de ratón knock out de *RICTOR* confirmó el papel potencial de *RICTOR* en el desarrollo de células neuronales.

Carapito, R., Molitor, A., Pavinato, L. et al. RICTOR variants are associated with neurodevelopmental disorders. Eur J Hum Genet (2024). <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01774-w>

Síndrome de Ehlers-Danlos vascular en niños

El síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDV) es un trastorno hereditario poco frecuente del tejido conectivo causado predominantemente por variantes patógenas de *COL3A1*. La fragilidad arterial e intestinal característica y la friabilidad tisular grave generalizada pueden dar lugar a eventos clínicos desde la infancia. **Niamh R. Wilkinson, Elena Cervi, Bart Wagner, Deborah Morris-Rosendahl, Duncan Baker y colegas** destacan la escasez de literatura sobre niños diagnosticados con vEDS, posiblemente explicada por una restricción en las pruebas predictivas, y presentan datos sobre 63 personas (23 casos índice) con un diagnóstico clínico y genético de vEDS en la infancia (<18 años) para abordar esto. Los pacientes fueron identificados a través del Servicio Nacional del Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) de Londres. Los autores informan sobre 18 eventos en la infancia, registrados en 13 personas. Los primeros eventos ocurrieron a una edad media de 11 años (RIC 0-13) y las pruebas genéticas se iniciaron como resultado directo del primer evento en 11/13 casos. En la mayoría de la cohorte, el diagnóstico fue el resultado de pruebas genéticas familiares (55%). Estos hallazgos enfatizan la importancia de ofrecer pruebas genéticas en la infancia cuando hay una historia familiar positiva de vEDS y/o características sugestivas de un posible trastorno hereditario del tejido conectivo. El diagnóstico en la infancia permite una vigilancia de seguimiento y un manejo multidisciplinario informado, además del asesoramiento genético y el manejo dirigido por el paciente, incluida la modificación del estilo de vida. Como se ha observado en cohortes de adultos, se prevé que los niños con SEDV experimentarán el mismo beneficio protector que ofrece el diagnóstico temprano. Es necesario realizar una evaluación formal del impacto que tiene el diagnóstico de SEDV en la infancia en el tratamiento de la enfermedad cuando se disponga de datos suficientes a nivel internacional.

Wilkinson, N.R., Cervi, E., Wagner, B. et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome in children: evaluating the importance of diagnosis and follow-up during childhood. Eur J Hum Genet (2024). <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01773-x>

Variantes *SMCHD1* en la distrofia facioescapulohumeral tipo 2

El diagnóstico molecular de la distrofia muscular facioescapulohumeral tipo 1 (FSHD1) se basa en la detección de un alelo *D4Z4* acortado en el *locus* 4q35. Hasta hace poco, el diagnóstico de FSHD2 dependía únicamente de la ausencia de un alelo *D4Z4* acortado en los pacientes clínicamente afectados. Ahora se ha establecido que la mayoría de los casos con FSHD1 y FSHD2 presentan una variante heterocigótica del gen *SMCHD1*. Se observa una disminución de la metilación del ADN de *D4Z4*. Para refinar el diagnóstico molecular de FSHD2, **Laurène Gérard, Mégane Delourme, Charlotte Tardy, Benjamin Ganne, Pierre Perrin y colegas** realizaron un diagnóstico molecular de *SMCHD1* en 54 pacientes con un diagnóstico clínico de FSHD. Los pacientes son portadores de una matriz *D4Z4* de más de 10 unidades *D4Z4*, o una duplicación cis del *locus*. Cuarenta y ocho de ellos son portadores de una variante en *SMCHD1* y otros seis casos son hemicigotos para el *locus* 18p32 que abarca *SMCHD1*. Se consideraron los análisis genéticos y epigenéticos para evaluar la patogenicidad de las nuevas variantes de *SMCHD1* y de las variantes previamente clasificadas como probablemente patógenas. En comparación con la población sana y los pacientes con FSHD1, definieron un umbral del 40% de metilación en el sitio *D4Z4* DR1 como asociado con variantes de *SMCHD1* o hemicigosis de *SMCHD1*. También demostraron que la cantidad de *D4Z4* en el alelo 4q más corto varía de 11 a 35 unidades en estos mismos pacientes. Mediante el uso de herramientas de interpretación de variantes y predicción de la estructura de proteínas, destacaron la dificultad de interpretar el impacto de variantes patógenas en la función de *SMCHD1*. Este estudio enfatiza aún más la intrigante relación entre la metilación de *D4Z4*, las variantes de *SMCHD1* y la estructura y función de la proteína *SMCHD1* en la FSHD.

Gérard, L., Delourme, M., Tardy, C. et al. SMCHD1 genetic variants in type 2 facioscapulohumeral dystrophy and challenges in predicting pathogenicity and disease penetrance. Eur J Hum Genet (2024). <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01781-x>.

Variación neuronal en Autismo

Las personas diagnosticadas con trastorno del espectro autista (TEA) muestran características neuronales y conductuales que difieren de la población neurotípica. Esto puede deberse a un principio computacional que relaciona la inferencia y la dinámica computacional con el rango dinámico de las respuestas de la población neuronal, lo que refleja los niveles de señal a los que responde el sistema. **Oded Wertheimer y Yuval Hart** demuestran que un rango dinámico (IDR) aumentado, que indica una respuesta gradual de una población neuronal a los cambios en la entrada, explica las variaciones neuronales y conductuales en personas diagnosticadas con TEA en diversas tareas. Validaron el modelo con datos de tareas de sincronización de golpeteo de dedos, reproducción de orientación y coherencia de movimiento global. Sugieren que la mayor heterogeneidad en el punto de semiactivación de neuronas individuales puede ser el mecanismo biológico subyacente a la IDR en el TEA. En conjunto, este modelo proporciona una prueba de concepto para un nuevo principio computacional que puede explicar el TEA y genera nuevas predicciones comprobables y distintas sobre sus fundamentos conductuales, neuronales y biológicos.

Wertheimer, O., Hart, Y. Autism spectrum disorder variation as a computational trade-off via dynamic range of neuronal population responses. Nat Neurosci 27, 2476–2486 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01800-6>

Eficacia y seguridad de JNJ-42165279, un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácidos grasos, en adolescentes y adultos con trastorno del espectro autista

Matthew E. Klein, Abigail Bangerter, Robin J. Halter, Kim Cooper, Zuleima Aguilar, Carla M. Canuso, Wayne C. Drevets, Mark E. Schmidt y Gahan Pandina evaluaron la eficacia y seguridad de JNJ-42165279, un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAA) altamente selectivo y biodisponible por vía oral, en adolescentes y adultos con trastorno del espectro autista (TEA) en un estudio de fase 2, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (NCT03664232). Los participantes de 13 a 35 años, con un diagnóstico de TEA (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición; Programa de observación para el diagnóstico del autismo, 2ª edición) fueron asignados aleatoriamente (1:1) a 12 semanas de tratamiento con JNJ-42165279 (25 mg, dos veces al día) o placebo. Los criterios de valoración principales fueron el cambio en las puntuaciones del dominio central (ABI-CD) del Inventario de conducta autista (ABI), la comunicación social (ABI-SC) y el comportamiento repetitivo/restrictivo (ABI-RB) desde el inicio hasta el día 85. De los 61 participantes (16 mujeres, 45 hombres) incluidos en los análisis de eficacia, 53 (87%) completaron el tratamiento doble ciego. En el día 85, el grupo JNJ-42165279 no mostró una reducción estadísticamente significativa de los síntomas de TEA en comparación con placebo, según lo evaluado con ABI-CD ($p = 0.284$), ABI-SC ($p = 0.290$) y ABI-RB ($p = 0.231$). Sin embargo, los siguientes resultados secundarios exhibieron cambios pequeños a moderados que favorecieron direccionalmente a JNJ-42165279: Escala de respuesta social 2 (SRS, $p = 0.064$), Escala de comportamiento repetitivo revisada (RBS-R, $p = 0.006$), versión corta de la entrevista de carga de Zarit (ZBI, $p = 0.063$), Inventario de síntomas de ansiedad en niños y adolescentes (CASI-Anx, $p = 0.048$) e Impresión global de gravedad del cuidador ($p = 0.075$). En particular, en comparación con placebo, los participantes tratados con JNJ-42165279 mostraron mayores concentraciones de FAA durante todo el período de tratamiento, y aquellos que alcanzaron concentraciones elevadas experimentaron la mayor reducción en la puntuación total de SRS en el día 85. JNJ-42165279 demostró un perfil de seguridad aceptable. Aunque no se cumplieron los criterios de valoración principales, JNJ-42165279 puede tener un efecto terapéutico sobre ciertos aspectos de los síntomas centrales del TEA.

Klein, M.E., Bangerter, A., Halter, R.J. et al. Efficacy and safety of JNJ-42165279, a fatty acid amide hydrolase inhibitor, in adolescents and adults with autism spectrum disorder: a randomized, phase 2, placebo-controlled study. Neuropsychopharmacol. 50, 480–487 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02001-2>

Epilepsia

Mioclonía neonatal en el síndrome de Bryant-Li-Bhoj asociado con una nueva variante *H3F3A*

El síndrome de Bryant-Li-Bhoj (BLBS; OMIM n.º 619720, 619721), causado por las variantes de la línea germinal *H3F3A* y *H3F3B* que codifican la histona H3.3, se caracteriza por un retraso del desarrollo de leve a grave, discapacidad intelectual, falta de crecimiento, anomalías del tono muscular y rasgos faciales dismórficos. **Moemi Hojo, Noriko Soma, Kei Yamada, Yu Kobayashi, Masaki Miura y colegas** presentan el caso de un paciente japonés con una nueva variante heterocigótica p.A48G en *H3F3A*, que muestra síntomas de mioclonía neonatal no reconocidos previamente. Este caso ayuda a ampliar el espectro fenotípico de BLBS.

Se sabe que las variantes somáticas de *H3F3A* y *H3F3B*, que codifican la histona H3.3, causan tumores cerebrales u óseos. Recientemente, se ha informado que las variantes de la línea germinal en estos dos genes causan trastornos neurodegenerativos y del desarrollo neurológico específicos, como el síndrome de Bryant-Li-Bhoj (BLBS; OMIM n.º 619720, 619721). El primer paciente con BLBS se informó en 2019 y, hasta la fecha, se han informado casi 100 casos. Este síndrome se caracteriza por un retraso del desarrollo de leve a grave, discapacidad intelectual, falta de crecimiento, microcefalia, anomalía del tono muscular y rasgos faciales dismórficos. Aproximadamente la mitad de los pacientes con este síndrome padecen epilepsia, con mayor frecuencia durante la infancia o la niñez.

Los autores informan del caso de una paciente japonesa que presentó mioclonías durante el período neonatal, discapacidad intelectual profunda, convulsiones y una variante heterocigota *H3F3A* de *novo*. Hasta donde sabemos, este es el primer informe de una paciente japonesa con síndrome de Barrett-Lewis, que proporciona hallazgos clínicos detallados que contribuyen a ampliar el espectro fenotípico del síndrome de Barrett-Lewis.

Una paciente, la tercera hija de padres no emparentados, nació a las 36 semanas de gestación después de un embarazo y parto normales. Su peso al nacer fue de 1958 g (puntuación de desviación estándar [SDS] de -1.9), la longitud fue de 43.5 cm (-1.7 SDS) y la circunferencia de la cabeza fue de 29.0 cm (-2.6 SDS). Los antecedentes familiares de la paciente no fueron destacables. A los dos días de edad, desarrolló movimientos mioclónicos en ambas extremidades, que gradualmente aumentaron en frecuencia a pesar de la administración de fenobarbital. Fue ingresada en nuestro hospital a los 21 días de edad. Las mediciones antropométricas al mes de edad fueron las siguientes: peso corporal, 2.66 kg (-2.8 SDS); altura, 45.5 cm (-3.4 SDS); y circunferencia de la cabeza, 33.0 cm (-2.2 SDS). Los hallazgos del examen físico fueron normales. Se observaron movimientos mioclónicos frecuentes después del ingreso. Las pruebas de laboratorio de rutina, incluida la detección de trastornos metabólicos y cariotipos cromosómicos y la resonancia magnética cerebral (MRI), fueron normales. Un electroencefalograma (EEG) interictal no reveló descargas de punta con un fondo normal y ninguna anomalía del EEG correspondiente a movimientos mioclónicos. Por lo tanto, no estaba claro si sus movimientos mioclónicos eran de origen epiléptico o no epiléptico. Sin embargo, después de la administración de ácido valproico, sus mioclonías disminuyeron gradualmente. A los 2 años de edad, desarrolló convulsiones tónico-clónicas generalizadas durante el estado febril y luego experimentó convulsiones focales con alteración de la conciencia a los 3 años y 5 meses y nuevamente a los 4 años y 3 meses de edad. A partir de entonces, ya no se observaron mioclonías ni convulsiones focales, y se suspendió el ácido valproico a los 8 años de edad. Sin embargo, sus retrasos en el desarrollo se hicieron progresivamente notorios, y su coeficiente intelectual a los 6 años de edad era de 42 en la prueba de Suzuki-Binet. Sus rasgos dismórficos faciales se hicieron gradualmente evidentes, y tuvo que someterse a una cirugía por estrabismo a los 2 años de edad.

Hojo, M., Soma, N., Yamada, K. et al. Neonatal myoclonus in Bryant-Li-Bhoj syndrome associated with a novel H3F3A variant. Hum Genome Var 11, 45 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41439-024-00303-x>

Trastornos Cerebrovasculares

Daño cerebrovascular tras hipertensión maligna

La crisis de hipertensión maligna (HTM) desencadena un daño microvascular generalizado, en particular en el cerebro. A pesar de evidencias recientes de resonancia magnética que destacan las lesiones cerebrales agudas durante las crisis de HTM, los datos de seguimiento siguen siendo escasos. **Jean Sebastien Liegey, Antoine Cremer, Ludovic Lucas, Philippe Gosse, Stéphane Debeugny, Sebastien Rubin, Julien Doublet, Igor Sibon y Romain Boulestreau** exploraron cómo evolucionan los marcadores de resonancia magnética cerebral después del manejo de una crisis aguda de HTM. Realizaron un análisis retrospectivo de los datos de resonancia magnética cerebral de pacientes con HTM ingresados en el Hospital Universitario de Burdeos entre 2008 y 2022. Los pacientes elegibles se sometieron al menos a una resonancia magnética de seguimiento. Se realizó un análisis ciego a los datos clínicos para identificar marcadores del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), accidente cerebrovascular agudo, hemorragia cerebral y microangiopatía. De 149 pacientes, 47 tuvieron resonancias magnéticas de seguimiento. La mayoría eran hombres (72.3%) con una edad media de 48.2 ± 10.8 años. El intervalo medio entre la resonancia magnética inicial y de seguimiento fue de 228 días. Las resonancias magnéticas de seguimiento revelaron nuevos accidentes cerebrovasculares en el 10.6% de los pacientes, hemorragias cerebrales en el 4.3% y ningún caso de PRES. Además, más pacientes presentaron infartos lacunares crónicos y/o microhemorragias, y las puntuaciones generales de Fazekas se mantuvieron estables en el 66.0%, mejoraron en el 31.9% y empeoraron en el 2.1%. Los análisis de subgrupos basados en el control de la presión arterial o la duración del seguimiento no mostraron diferencias significativas en los marcadores de la resonancia magnética. Este estudio arroja luz sobre el riesgo de nuevos eventos cerebrovasculares y los cambios dinámicos en los marcadores de resonancia magnética cerebral después del manejo de una crisis de THM aguda. Comprender estos cambios podría conducir a un mejor diagnóstico, estrategias de tratamiento personalizadas y atención proactiva a los pacientes con THM.

Liegey, J.S., Cremer, A., Lucas, L. et al. Course of brain damage following malignant hypertension. *J Hum Hypertens* 39, 38–45 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00968-5>

Psiconeurofarmacología

La estimulación farmacológica de la corteza infralímbica después del condicionamiento del miedo facilita la posterior extinción del miedo

La división infralímbica (IL) de la corteza prefrontal medial (mPFC) es un sitio crucial para la extinción de los recuerdos de miedo condicionado en roedores. Un trabajo reciente sugiere que la plasticidad neuronal en la IL que ocurre durante (o poco después) del condicionamiento del miedo permite el posterior aprendizaje de extinción dependiente de IL. Por lo tanto, **Hugo Bayer, James E. Hassell Jr, Cecily R. Oleksiak, Gabriela M. Garcia, Hollis L. Vaughan, Vitor A. L. Juliano y Stephen Maren** plantearon la hipótesis de que la activación farmacológica de la IL después del condicionamiento del miedo promovería la extinción del miedo condicionado. Para probar esta hipótesis, caracterizaron los efectos de las infusiones post-condicionamiento del antagonista del receptor GABAA, picrotoxina, en el IL sobre la extinción del congelamiento condicionado auditivo en ratas macho y hembra. En cuatro experimentos, encontraron que las inyecciones de picrotoxina realizadas inmediatamente, 24 horas o 13 días después del condicionamiento del miedo redujeron el congelamiento condicionado al estímulo auditivo condicionado (EC) durante el entrenamiento de extinción y la recuperación de la extinción; este efecto se observó hasta dos semanas después de las infusiones de picrotoxina. Curiosamente, la inhibición de la síntesis de proteínas en el IL inmediatamente después del condicionamiento del miedo impidió la inhibición del congelamiento por picrotoxina inyectada 24 horas después. Estos datos sugieren que el IL codifica una memoria inhibitoria durante la consolidación del condicionamiento del miedo que es necesaria para la futura supresión del miedo.

Bayer, H., Hassell, J.E., Oleksiak, C.R. et al. Pharmacological stimulation of infralimbic cortex after fear conditioning facilitates subsequent fear extinction. *Neuropsychopharmacol.* 49, 1951–1957 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01961-9>

PET del nuevo antipsicótico LB-102

La regulación de la actividad de la dopamina tiene consecuencias clínicas importantes, sobre todo en la esquizofrenia. El LB-102, N-metil amisulprida, es un nuevo inhibidor de la dopamina D2/3/5-HT7 que se está desarrollando como tratamiento para la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. La característica común a todos los antipsicóticos actuales es su interacción con los receptores de dopamina D2. **Dean F. Wong, Ganesh B. Chand, Nicole Caito, Anna Eramo, Vincent T. Grattan, Mark S. Hixon y colegas** midieron la ocupación del receptor de dopamina del LB-102 administrado por vía oral en tres dosis diferentes (50, 75 y 100 mg como dosis únicas y 50 y 100 mg como dosis múltiples) y en diferentes momentos en voluntarios sanos utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹¹C racloprida como radiotrazador. Los resultados de este estudio (NCT04588129) demostraron que la dosificación oral diaria en estado estacionario de 50 mg de LB-102 proporcionó una ocupación de dopamina estriatal (RO) en el rango deseado de 60-80% de manera constante durante el transcurso de 24 horas. Contrariamente a la relación observada a menudo entre la RO y las concentraciones plasmáticas, la RO máxima de dopamina se retrasó significativamente con respecto a la concentración plasmática máxima y mostró poca variabilidad en condiciones de estado estacionario. Recientemente se ha informado de un fenómeno similar con una versión no racémica de amisulprida. LB-102 fue generalmente seguro y bien tolerado en todas las dosis. Los resultados de este estudio se utilizaron para informar la dosificación en un estudio clínico de fase 2 posterior en pacientes con esquizofrenia.

Wong, D.F., Chand, G.B., Caito, N. et al. PET clinical study of novel antipsychotic LB-102 demonstrates unexpectedly prolonged dopamine receptor target engagement. Neuropsychopharmacol. 50, 372–377 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01951-x>

La exposición prenatal al antagonista del receptor de mineralocorticoides espironolactona altera la conectividad del área CA2 del hipocampo y altera el comportamiento

En el cerebro, el hipocampo está enriquecido con receptores de mineralocorticoides (MR; Nr3c2), un factor de transcripción dependiente de ligando estimulado por la hormona del estrés corticosterona en roedores. El MR es necesario para la adquisición y el mantenimiento de muchas características de las neuronas del área CA2 del ratón. La inmunofluorescencia para el transportador de glutamato vesicular 2 (vGluT2), que probablemente representa aferentes del núcleo supramamilar (SuM), se interrumpe en el CA2 embrionario, pero no en el postnatal, del ratón knock-out de MR. Para probar si la perturbación farmacológica de la actividad de MR en el útero altera de manera similar la conectividad de CA2, **Stephanie M. Jones, Sarah Jo Sleiman, Katharine E. McCann, Alan K. Jarmusch, Georgia M. Alexander y Serena M. Dudek** implantaron pellets de liberación lenta que contenían el antagonista de MR espironolactona en madres de ratón durante la mitad de la gestación. Después de confirmar que al menos un metabolito probablemente activo cruzó desde el suero de las madres a los cerebros embrionarios, descubrieron que el tratamiento con espironolactona causó una reducción significativa de la intensidad de fluorescencia del axón CA2 en el estrato oriens CA1, donde los axones CA2 se proyectan preferentemente, y que la tinción de vGluT2 disminuyó significativamente tanto en CA2 como en el giro dentado en animales tratados con espironolactona. También descubrieron que los animales tratados con espironolactona mostraron una mayor reactividad a objetos nuevos, un efecto similar al que se observa con la inactivación de MR en el embrión o en el período postnatal con CA2 activado. Sin embargo, no encontraron diferencias en la preferencia por la novedad social entre los grupos de tratamiento. Estos resultados sugieren que pueden ser necesarias alteraciones persistentes o más graves en la función de MR para interferir con este tipo de comportamiento social. Sin embargo, estos hallazgos indican que la alteración del desarrollo en la señalización de MR puede tener efectos persistentes en los circuitos y el comportamiento del hipocampo.

Jones, S.M., Sleiman, S.J., McCann, K.E. et al. Prenatal exposure to the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone disrupts hippocampal area CA2 connectivity and alters behavior in mice. Neuropsychopharmacol. 50, 378–387 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01971-7>



euroespes
health



Cáncer

Estado actual y direcciones de investigación en leucemia mieloide aguda

La comprensión de la patobiología molecular de la leucemia mieloide aguda (LMA) ha impulsado la identificación de objetivos terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas correspondientes. Desde 2017, se han aprobado doce agentes para el tratamiento de subconjuntos de LMA: el inhibidor de BCL2 venetoclax; el conjugado de fármaco anticuerpo CD33 gemtuzumab ozogamicina; tres inhibidores de FLT3 (midostaurina, gilteritinib, quizartinib); tres inhibidores de IDH (ivosidenib y olutasidenib dirigidos a mutaciones de IDH1; enasidenib dirigido a mutaciones de IDH2); dos agentes hipometilantes orales (azacitidina oral de difícil absorción; decitabina-cedazuridina totalmente absorbible [esta última aprobada como alternativa a los agentes hipometilantes parenterales en el síndrome mielodisplásico y la leucemia mielomonocítica crónica, pero de uso común en la LMA]); y CPX-351 (cociente molar de citarabina y daunorrubicina encapsulados en liposomas con una relación molar de 5:1) y glasdegib (inhibidor de hedgehog). Otras terapias dirigidas (inhibidores de menina, conjugados anticuerpo-fármaco CD123) están mostrando resultados prometedores. Para lograr resultados óptimos en una entidad tan poco frecuente y heterogénea como la leucemia mieloide aguda, se requieren conocimientos especializados, familiaridad con este cáncer poco frecuente y acceso a terapias dispares y administración de las mismas en condiciones rigurosas de apoyo.

Kantarjian, H., Borthakur, G., Daver, N. et al. Current status and research directions in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 14, 163 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01143-2>

Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del mieloma múltiple

El paradigma del tratamiento del mieloma cambia constantemente. El uso inicial de anticuerpos monoclonales como daratumumab junto con inhibidores del proteasoma (IP) y moduladores inmunitarios (IMiD) ha mejorado significativamente la supervivencia y los resultados, pero también plantea desafíos únicos en el momento de la recaída. La participación de las células T inmunitarias para la eliminación de células tumorales con terapia de células T antigénicas quiméricas (células T CAR) y anticuerpos biespecíficos se han convertido en opciones terapéuticas importantes en el mieloma múltiple recidivante. Los anticuerpos biespecíficos son estructuras que se dirigen a dos antígenos y que hacen que las células T se dirijan a las células plasmáticas a través de diversos antígenos diana, como el antígeno de membrana de las células B (BCMA), el miembro D del grupo 5 de la familia C del receptor acoplado a la proteína G (GPCR5D) y el homólogo 5 del receptor Fc (FcRH5). Se ha demostrado que estos agentes inducen respuestas profundas y duraderas en pacientes con mieloma que han recibido un tratamiento previo intenso, con un perfil de seguridad predecible y una fácil disponibilidad en el mercado. Se están llevando a cabo importantes investigaciones para superar los mecanismos de resistencia, como el agotamiento de las células T, la mutación o pérdida del antígeno diana y la elevada carga de la enfermedad. Varios ensayos también están estudiando estos agentes como opciones de primera línea en el contexto de los recién diagnosticados. Estos agentes desempeñan un papel importante en el contexto de la recaída y se están realizando esfuerzos para optimizar su secuenciación en el algoritmo de tratamiento del mieloma.

Devasia, A.J., Chari, A. & Lancman, G. Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. Blood Cancer J. 14, 158 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01139-y>

Ferroptosis en el carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es la forma más frecuente de cáncer de hígado primario con una etiología multifactorial que comprende factores genéticos, ambientales y conductuales. La evasión de la muerte celular es un sello distintivo del carcinoma hepatocelular, que sustenta el crecimiento tumoral, la progresión y la resistencia a la terapia. La ferroptosis es una forma de muerte celular no apoptótica impulsada por una serie de eventos celulares, que incluyen sobrecarga de hierro intracelular, producción de radicales libres, peroxidación lipídica y activación de varios efectores de muerte celular, que en última instancia conducen a la ruptura de la membrana plasmática. Aunque la inducción de ferroptosis es una estrategia emergente para suprimir el carcinoma hepatocelular, las células malignas logran desarrollar mecanismos adaptativos que les confieren resistencia a la ferroptosis y a los fármacos que la inducen. **Amir Ajoalabady, Daolin Tang, Guido Kroemer y Jun Ren** estudiaron los mecanismos moleculares y las vías de señalización implicadas en la ferroptosis y ofrecen su opinión profesional sobre dianas farmacológicas y nuevas estrategias terapéuticas en un intento de frenar el crecimiento y la progresión del carcinoma hepatocelular mediante la inducción de la muerte celular ferroptótica.

Ajoalabady, A., Tang, D., Kroemer, G. et al. Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and targeted therapy. Br J Cancer 128, 190–205 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01998-x>

El receptor alfa de folato en el tejido del cáncer de ovario y en el suero de las pacientes se asocia con la carga de enfermedad y respuesta al tratamiento

Las tasas de supervivencia del cáncer de ovario siguen siendo bajas, y el seguimiento y la predicción de la respuesta terapéutica pueden beneficiarse de marcadores adicionales. Los cánceres de ovario con frecuencia sobreexpresan el receptor de folato alfa (FR α) y el receptor soluble (sFR α) se puede medir en sangre. **Heather J. Bax, Jitesh Chauhan, Chara Stavraka, Aida Santaolalla, Gabriel Osborn y colegas** investigaron el sFR α como un posible biomarcador.

Evaluaron sFR α longitudinalmente, antes y durante las terapias neoadyuvantes, adyuvantes y paliativas, y el estado de expresión de FR α en el tumor mediante inmunohistoquímica. El impacto de FR α libre en la eficacia de los tratamientos anti-FR α se evaluó mediante un ensayo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Se observó tinción de FR α en la membrana y/o citoplasmático en el 52.7% de los tumores de 316 pacientes con cáncer de ovario con diversos histotipos. Los niveles circulantes de sFR α fueron significativamente más altos en los pacientes, en comparación con los voluntarios sanos, específicamente en los pacientes muestreados antes de los tratamientos neoadyuvantes y paliativos. sFR α se asoció con la expresión de la membrana celular de FR α en el tumor. Los niveles de sFR α disminuyeron junto con la carga tumoral concurrente en pacientes que recibieron terapias estándar. Las altas concentraciones de sFR α redujeron parcialmente la muerte de células tumorales por anticuerpos anti-FR α , un efecto superado por el aumento de las dosis de anticuerpos.

sFR α puede representar un marcador no invasivo para la expresión de FR α tumoral, con el potencial de monitorizar la respuesta del paciente al tratamiento. Estudios prospectivos más amplios deberían evaluar FR α para evaluar la carga de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos sistémicos.

Bax, H.J., Chauhan, J., Stavraka, C. et al. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. Br J Cancer 128, 342–353 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02031-x>

Arquitectura genética del cáncer de mama

Los estudios de asociación de todo el proteoma (PWAS) abordan lagunas en las modificaciones postranscripcionales que los estudios de asociación de todo el genoma y del transcriptoma anteriores no pudieron captar. **Zhao y sus colegas** llevaron a cabo el primer PWAS basado en tejido mamario e identificaron proteínas asociadas con el riesgo de cáncer de mama, lo que proporcionó información sobre el papel de la expresión de proteínas en el desarrollo del cáncer de mama.

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, y los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado más de 200 variantes de riesgo comunes para la enfermedad. Sin embargo, una limitación de los GWAS es su incapacidad para explicar cómo estas variantes afectan el riesgo de cáncer y señalar sobre qué genes actúan. Para abordar esta brecha, los investigadores han llevado a cabo estudios de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) para investigar el efecto de los niveles de expresión génica predichos genéticamente sobre el riesgo de cáncer de mama. Si bien los TWAS se centran en la abundancia de ARNm, no pueden explicar las modificaciones postranscripcionales y traduccionales, que desempeñan un papel fundamental en la función de las proteínas. Las proteínas son los productos finales del proceso de decodificación del ADN en las células. En cada etapa de la transcripción y la traducción, ocurren procesos reguladores complejos, con diversos factores que influyen en la estabilidad del ARNm, la traducción del ARNm a proteína, las regulaciones postranscripcionales y la estabilidad de las proteínas. Incluso alteraciones menores pueden provocar cambios significativos en la expresión de proteínas, lo que contribuye al desarrollo de enfermedades, incluido el cáncer de mama. Estudiar la regulación a nivel de proteínas es esencial para comprender los mecanismos biológicos que subyacen al desarrollo del cáncer. Los estudios de asociación de todo el proteoma (PWAS), que investigan los niveles de proteínas predichos genéticamente a través de variantes reguladoras comunes o integran la funcionalidad de las variantes codificantes, llenan el vacío en la investigación postranscripcional.

Aunque se han identificado varios biomarcadores de proteínas plasmáticas para el cáncer de mama, el número de PWAS sigue siendo limitado y ninguno se ha centrado en tejidos específicos del cáncer de mama. Zhao et al realizaron el primer PWAS basado en tejido mamario para identificar proteínas asociadas con el riesgo de cáncer de mama. Utilizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para predecir la expresión de 2060 proteínas medidas en tejidos mamarios libres de cáncer de 120 mujeres de ascendencia europea del Banco de Tejidos Susan G. Komen. El estudio identificó siete proteínas que se asociaron significativamente con el riesgo de cáncer de mama en general y sus subtipos intrínsecos. Esta investigación destaca el valor añadido de los PWAS a los estudios genéticos actuales para el cáncer de mama. También proporciona información para futuras investigaciones sobre cómo la expresión de proteínas influye en el riesgo de cáncer de mama.

Los PWAS pueden identificar variantes de riesgo potenciales para el cáncer de mama que no se detectaron en GWAS anteriores y proporcionar explicaciones para los mecanismos genéticos subyacentes al desarrollo del cáncer. En Zhao et al, los genes correspondientes a tres proteínas asociadas con el cáncer de mama en general se ubicaron a más de 1 megabase de las variantes de riesgo de cáncer de mama previamente identificadas en GWAS. Esto sugiere que las variantes nuevas pueden influir en el riesgo de cáncer de mama a través de la expresión de proteínas. Estas variantes de riesgo potenciales podrían integrarse en los modelos de predicción de cáncer de mama para mejorar la precisión de la predicción del riesgo y ayudar a identificar a los individuos de alto riesgo en una etapa más temprana. También encontraron que la proteína DNAJA3, codificada por el gen *DNAJA3* ubicado dentro de los *loci* de riesgo de cáncer de mama identificados previamente en GWAS, permaneció significativamente asociada con el riesgo general de cáncer de mama después de ajustar las variantes de riesgo de GWAS cercanas. Esto indica que el efecto de la proteína en el riesgo de cáncer de mama puede no explicarse completamente por los *loci* de riesgo de GWAS conocidos cercanos. Las investigaciones futuras podrían investigar los SNPs no identificados en GWAS anteriores que pueden afectar el proceso regulador de proteínas. Además, estos hallazgos sugieren que las proteínas pueden tener un efecto independiente y directo en el desarrollo del cáncer de mama, lo que apunta a nuevos biomarcadores proteicos que podrían descubrir nuevas vías etiológicas y servir como objetivos para la detección y la terapia.

Los PWAS en la investigación del cáncer aún tiene un largo camino por recorrer. Zhao et al utilizaron un enfoque parsimonioso para la cuantificación proteómica que ignora en gran medida las isoformas de proteínas múltiples sin péptidos identificados de forma única y asigna péptidos compartidos a la proteína con la evidencia de identificación más sólida. Esta exclusión de tales isoformas y proteínas puede detectar solo las más fáciles, limitar el poder de detección y dificultar la comprensión de la función de los genes en el desarrollo del cáncer porque la síntesis de proteínas generalmente involucra procesos complejos y existen altos niveles de similitud de secuencia entre las isoformas de proteínas codificadas por el mismo gen o genes de la misma familia. Identificar y cuantificar las isoformas de proteínas a través de la proteómica *shotgun* basada en espectrometría de masas sigue siendo un desafío, pero los enfoques experimentales y bioinformáticos mejorados de la proteómica pueden ayudar a avanzar en PWAS para el mapeo genético. Además, el número limitado de proteínas identificadas por Zhao et al, a pesar de un umbral de tasa de descubrimiento falso menos estricto (<0.1), podría atribuirse al tamaño relativamente pequeño de la muestra utilizada para construir modelos de predicción de proteínas. Además, el estudio se limitó únicamente a mujeres de ascendencia europea. La inclusión de poblaciones más diversas en futuros estudios conducirá a una comprensión más integral de los mecanismos que impulsan la progresión del cáncer y puede identificar factores de expresión de proteínas exclusivos de subtipos específicos de cáncer de mama. Las mujeres de ascendencia africana experimentan tasas desproporcionadamente más altas de cáncer de mama triple negativo (CMTN) y mortalidad específica por CMTN en comparación con otras poblaciones. La identificación de proteínas específicas del riesgo de CMTN podría facilitar la detección temprana y reducir la disparidad. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de muestras de tejido mamario sin cáncer de grupos étnicos no europeos, lo que subraya la importancia de ampliar el reclutamiento futuro de participantes y la recolección de muestras en poblaciones diversas.

Sun, Y., Huo, D. *Understanding genetic architecture of breast cancer: how can proteome-wide association studies contribute?*. *Br J Cancer* 131, 1869–1870 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02905-2>.

Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J, Barnes D, Beesley J, Qi G, et al. *Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses*. *Nat Genet* 2020;52:572–81.

Li JL, McClellan JC, Zhang H, Gao G, Huo D. *Multi-tissue transcriptome-wide association studies identified 235 genes for intrinsic subtypes of breast cancer*. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2024;116:1105–15.

Gao G, Fiorica PN, McClellan J, Barbeira AN, Li JL, Olopade OI, et al. *A joint transcriptome-wide association study across multiple tissues identifies candidate breast cancer susceptibility genes*. *Am J Hum Genet* 2023;110:950–62.

Zhao T, Xu S, Ping J, Jia G, Dou Y, Henry JE, et al. *A proteome-wide association study identifies putative causal proteins for breast cancer risk*. *Br J Cancer* 2024 Online ahead of print.

La progresión de la metástasis del cáncer de mama se asocia con una actividad elevada de la quinurenina monooxigenasa y la quinureninasa

La metástasis sigue siendo la principal causa de muerte en el cáncer de mama (BrCa) y carece de estrategias de tratamiento específicas. Se ha sugerido que la vía de la quinurenina (KP) es un mecanismo clave que facilita la progresión del BrCa. Si bien se ha explorado la actividad de la KP en el BrCa primario, su papel en la metástasis sigue sin estar claro. Para entender mejor esto, **Hemaasri-Neya Girithar, Shivani Krishnamurthy, Luke Carroll, Anna Guller, Ayse A. Bilgin, Laurence Gluch, Gilles J. Guillemin, Seong Beom Ahn y Benjamin Heng** examinaron los cambios en el KP de BrCa sin metástasis en comparación con BCa que produjo metástasis locales o distantes. Dado que el secretoma de la célula cancerosa desempeña un papel en la metástasis, también investigaron la relación entre los cambios en la actividad de KP y las proteínas séricas de pacientes con metástasis locales o distantes.

Para investigar los cambios en la KP en BrCa, con y sin metástasis, cuantificaron los metabolitos de KP en sueros sanguíneos recolectados de pacientes con BrCa en etapa 1 (n = 34), BrCa con metástasis locales (n = 46), BrCa con metástasis distantes (n = 20) y controles sanos (n = 39). El perfil de proteínas séricas de los pacientes con BrCa con metástasis locales o distantes se determinó antes de que se realizaran los análisis de correlación para examinar la relación entre los cambios en KP y las proteínas séricas del cáncer utilizando SPSS.

Los autores encontraron que la KP estaba elevada en pacientes con BrCa con metástasis local y distante en comparación con controles sanos y pacientes con BrCa en estadio 1. La actividad de la quinurenina monooxigenasa (KMO) y la quinureninasa (KYNU) A se asoció positivamente con el estadio de la enfermedad y fue mayor en comparación con los controles sanos. El análisis del proteoma en pacientes con metástasis local o distante reveló la desregulación de 14 proteínas, 9 de las cuales estaban reguladas al alza y 5 a la baja en el estadio de metástasis distante. Es importante destacar que tres de estas proteínas no se habían vinculado previamente con la metástasis de BrCa. En los estudios de correlación entre el perfil de KP, las proteínas séricas del cáncer y el estado de la metástasis, KYNU A tuvo el mayor número de asociaciones significativas con la proteína sérica del cáncer, seguida de KMO.

Estos hallazgos revelan que la KP se reguló de manera diferente en varios estadios de BrCa y estaba más desregulada en pacientes con metástasis local o distante. Estos cambios en la actividad de KP mostraron una asociación significativa con las proteínas séricas del cáncer en pacientes con BrCa con metástasis local o distante, lo que destaca el papel potencial de KP en la metástasis de BrCa.

Girithar, HN., Krishnamurthy, S., Carroll, L. et al. Breast cancer metastasis progression is associated with elevated activity of kynurenine monooxygenase and kynureninase. Br J Cancer 131, 1881–1892 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02889-z>

La eliminación de caveolina-1 mitiga la metástasis del cáncer de mama a los pulmones a través de la desregulación de la integrina $\alpha 3$

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 $\alpha 3$ (ITG $\alpha 3$). El acoplamiento de proteínas *in silico* predijo una interacción entre Cav-1 e ITG $\alpha 3$, que se confirmó mediante co-inmunoprecipitación. Además, la inhibición de Cav-1 e ITG $\alpha 3$ 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 $\alpha 3$ dysregulation in 4T1-induced syngeneic breast cancer model. Cancer Gene Ther 31, 1658–1668 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00821-4>

La metilación de arginina PGK1 mediada por PRMT1 promueve la glucólisis y la tumorigénesis del cáncer colorrectal

Muchos tipos de células cancerosas, incluidas las células de cáncer colorrectal (CCR), pueden mejorar simultáneamente la glucólisis y reprimir el ciclo del ácido tricarbóxico mitocondrial (ATC), lo que se denomina efecto Warburg. Sin embargo, los mecanismos detallados de activación anormal de la vía de la glucólisis en el cáncer colorrectal son en gran medida desconocidos. **Hao Liu, Xintian Chen, Pengfei Wang, Miaolei Chen, Chuyin Deng, Xingyou Qian, Jin Bai, Zhongwei Li y Xiangyang Yu** muestran que la proteína arginina metiltransferasa 1 (PRMT1) promueve la glucólisis, la proliferación y la tumorigénesis en las células de CCR. Desde el punto de vista mecanístico, la modificación de la dimetilación asimétrica de arginina mediada por PRMT1 de la fosfoglicerato quinasa 1 (PGK1, la primera enzima productora de ATP en la glucólisis) en R206 (meR206-PGK1) mejora el nivel de fosforilación de PGK1 en S203 (pS203-PGK1), que inhibe la función mitocondrial y promueve la glucólisis. La expresión de PRMT1 y meR206-PGK1 se correlaciona positivamente con la expresión de pS203-PGK1 en tejidos de pacientes con cáncer colorrectal. La expresión de meR206-PGK1 se correlaciona positivamente con la baja supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal. Estos hallazgos muestran que PRMT1 y meR206-PGK1 pueden convertirse en biomarcadores predictivos prometedores para el pronóstico de los pacientes con CCR y que los inhibidores de la arginina metiltransferasa tienen un gran potencial en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Liu, H., Chen, X., Wang, P. et al. PRMT1-mediated PGK1 arginine methylation promotes colorectal cancer glycolysis and tumorigenesis. Cell Death Dis 15, 170 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06544-6>

Un nuevo sensor de glucosa que impulsa el crecimiento del cáncer

La reprogramación metabólica es un sello distintivo bien establecido de las células cancerosas, que les permite satisfacer las mayores demandas de nutrientes y energía para la proliferación celular. El efecto Warburg se considera la primera alteración metabólica descubierta en el cáncer. Se caracteriza por la conversión preferencial de glucosa en lactato incluso cuando hay oxígeno disponible, por lo que también se lo conoce como glucólisis aeróbica. Con su descubrimiento en la década de 1920, Otto Warburg sentó las bases para el campo del metabolismo tumoral. A lo largo de los años, los avances tecnológicos basados en la química analítica (metabolómica) y los enfoques integrados de modelado matemático ampliaron aún más las observaciones pioneras de Warburg, agregando capas de complejidad a nuestra comprensión de los mecanismos y funciones del metabolismo de la glucosa en el cáncer. Además de actuar como una fuente de energía fundamental y un suministro de carbono anaplerótico para el ciclo del ácido tricarbóxico, el metabolismo de la glucosa cumple funciones adicionales en las células. El acetil-CoA y el lactato derivados de la glucosa se emplean, respectivamente, para la acetilación y la lactilación de las histonas, lo que afecta la epigenética y la expresión génica. Además, la glucosa podría actuar como una molécula de señalización que se une directamente a sus sensores proteicos para coordinar los procesos oncogénicos, independientemente de su catabolismo. Por ejemplo, la metiltransferasa NOP2/Sun RNA methyltransferase 2 (NSUN2) ha sido identificada recientemente como un sensor de glucosa que se activa directamente por la glucosa. La NSUN2 unida a la glucosa mantiene la metilación del ARN m⁵C y la estabilidad de la exonucleasa 2 de reparación primaria (TREX2), una exonucleasa que degrada el ADN citosólico. La TREX2 estabilizada restringe la activación de la vía de la sintetasa de GMP-AMP cíclico (cGAS)-estimulador de genes de interferón (STING), lo que finalmente favorece la transformación maligna y la resistencia a la inmunoterapia. Más allá del cáncer, se descubrió que la glucosa impulsa la diferenciación epidérmica al interactuar con la proteína de unión al ARN DEXD-box helicasa 21 (DDX21). La acumulación de niveles intracelulares de glucosa durante la diferenciación de los queratinocitos da como resultado la unión de la glucosa a DDX21. Dicha interacción favorece la formación de complejos proteicos que contienen factores de empalme de ARN, lo que mejora el empalme de genes esenciales pro-diferenciación. Aunque estos informes destacan la capacidad de unión a la glucosa de las proteínas de señalización, sigue siendo en gran medida desconocido si las enzimas glucolíticas también pueden actuar como sensores de glucosa y participar en redes de señalización para impulsar resultados celulares específicos.

En el manuscrito titulado “HKDC1 funciona como un sensor de glucosa y promueve la adaptación metabólica y el crecimiento del cáncer a través de la interacción con PHB2” publicado en *Cell Death and Differentiation*, el grupo de Huang colmó esta brecha de conocimiento e identificó al dominio de hexoquinasa 1 (HKDC1) como un nuevo sensor de glucosa que promueve el crecimiento tumoral secuestrando la proteína multirole prohibitin 2 (PHB2), desactivando su efecto inhibitorio sobre el factor de transcripción oncogénico Sp1. La fosforilación de glucosa mediada por hexoquinasa (HK) es el paso limitante de la velocidad en la glucólisis. Hasta la fecha, se han identificado cinco isoenzimas de HK (HKI-IV y HKDC1) en células de mamíferos, cada una con diferente cinética y afinidad por el sustrato. HKDC1 es la HK humana identificada más recientemente y los informes anteriores demostraron que su expresión se correlaciona con una supervivencia general deficiente en pacientes con cáncer. Curiosamente, se descubrió que HKDC1 interactuaba con STAT1 para mejorar la expresión de PD-L1, promoviendo así la evasión inmunológica en el cáncer hepático, lo que indica que HKDC1 podría tener funciones adicionales más allá de su actividad enzimática canónica. Como observación complementaria de informes anteriores, Liu y colegas muestran que HKDC1 está sobreexpresado en pacientes con cáncer de pulmón, lo que se correlaciona con una mala supervivencia, lo que sugiere que los tumores pulmonares se benefician de dicha enzima para la progresión de la enfermedad.

Partiendo de esa evidencia, los autores descubrieron que la privación de glucosa disminuye los niveles de proteína de HKDC1, pero no los de otras HK, en líneas celulares de cáncer de pulmón cultivadas *in vitro*. Este fenómeno es reversible, ya que la reposición de glucosa revierte la supresión de HKDC1, lo que sugiere que HKDC1 podría actuar como un sensor de glucosa, capaz de regular sus propios niveles de proteína en respuesta a la disponibilidad de glucosa.

Es importante destacar que la glucosa previene la degradación de HKDC1 de una manera dependiente del proteasoma, ya que la inhibición farmacológica del proteasoma bloqueó la degradación de HKDC1 en condiciones de privación de glucosa. Utilizando enfoques de modelado estructural y mutagénesis específica del sitio, los autores identificaron dos residuos de aminoácidos necesarios para regular la estabilidad de HKDC1. Lys620, ubicado cerca del sitio de unión de la glucosa, es el residuo que experimenta ubiquitinación y, por lo tanto, responsable de la degradación de HKDC1 en condiciones de privación de glucosa. Cuando la glucosa está disponible, la unión del azúcar a HKDC1 enmascara dicho residuo de lisina, lo que perjudica su ubiquitinación y la posterior degradación de la proteína a través del proteasoma. Ser896 es el residuo de aminoácido localizado dentro del bolsillo de unión de la glucosa responsable de mantener la conformación estructural del sitio activo de la enzima. En respuesta a la sustitución de Ser896 por alanina, se produce un cambio estructural que impide la ubiquitinación de Lys620 y estabiliza HKDC1 incluso en ausencia de glucosa.

Los autores demostraron que la eliminación de HKDC1 conduce a una disminución significativa en la tasa glucolítica, equilibrada por un aumento concomitante en la oxidación beta, lo que permite a las células mantener niveles estables de ATP. Dicha evidencia sugiere que la degradación de HKDC1 podría permitir que las células cancerosas se adapten metabólicamente a la baja disponibilidad de glucosa en el microambiente tumoral, al aumentar la utilización de ácidos grasos como una fuente alternativa de carbono. En consonancia con dichos hallazgos, las células de cáncer de pulmón humano deficientes en HKDC1 son más sensibles al etomoxir, un inhibidor químico de la importación de cadenas de ácido graso desde el citosol a las mitocondrias para su degradación. Esto sugiere que el aumento de la oxidación de ácidos grasos podría ser una adaptación vulnerable a la eliminación de HKDC1, posiblemente explotable para obtener beneficios clínicos. El uso de etomoxir con fines terapéuticos se ha interrumpido y su desarrollo clínico se ha terminado debido a los graves efectos secundarios. Por lo tanto, se podría pensar en la reutilización de diferentes inhibidores de la oxidación de ácidos grasos que ya se utilizan en la clínica para tratar enfermedades cardiovasculares, como la trimetazidina y la ranolazina, como agentes anticancerígenos en combinación con inhibidores de la captación de glucosa.

Los autores también demostraron que las células de cáncer de pulmón humanas a las que se les ha eliminado HKDC1 muestran una tasa de proliferación reducida *in vitro* y una capacidad reducida para formar tumores cuando se implantan en ratones inmunodeprimidos. Desde el punto de vista mecanístico, las propiedades de apoyo tumoral de HKDC1 dependen de su capacidad para unirse e inactivar PHB2. Más en detalle, cuando las células cancerosas se cultivan en medios que contienen glucosa, PHB2 se encuentra principalmente fuera del núcleo e interactúa físicamente con HKDC1. Dicha interacción evita que PHB2 se una e inhiba el factor de transcripción Sp1, que promueve la expresión de varios genes protumorales asociados con la pluripotencia. Por el contrario, durante la privación de glucosa, la degradación de HKDC1 libera PHB2, lo que permite su translocación al núcleo y la interacción con Sp1, suprimiendo así su actividad transcripcional y la proliferación de células cancerosas.

Los hallazgos generales informados en este estudio tienen implicaciones significativas en el onco-inmunometabolismo. En primer lugar, el microambiente tumoral (EMT) se caracteriza por una

vascularización deficiente y la consiguiente disponibilidad escasa de nutrientes. Por lo tanto, sería interesante investigar hasta qué punto el suministro de glucosa dentro de los tumores afecta la estabilidad de HKDC1 en las células cancerosas. Más allá de las células neoplásicas, se sabe que otros tipos de células dentro del EMT, como las células T antitumorales, dependen en gran medida del metabolismo de la glucosa para sus funciones efectoras, por lo que compiten con las células cancerosas por su utilización. Al mismo tiempo, los linfocitos de apoyo tumoral, como las células T reguladoras, dependen menos de la glucólisis y evitan la competencia con las células cancerosas por la glucosa dentro del tumor, al utilizar fuentes de carbono alternativas. Por lo tanto, se podrían prever futuras investigaciones para comprender cómo los cambios en la representación y la función celular dentro del estroma tumoral podrían afectar indirectamente la estabilización de HKDC1 en las células cancerosas, al regular la disponibilidad de glucosa en el EMT.

Ricci, L., Cardaci, S. A novel glucose sensor fuelling cancer growth. *Cell Death Differ* 31, 1579–1581 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01400-8>.

Exploración del metabolismo de la fructosa como un posible enfoque terapéutico para el cáncer de páncreas

La ingesta excesiva de fructosa se ha asociado con el desarrollo y la progresión del cáncer de páncreas. **Chengqiang Wang, Lu Wang, Qing Zhao, Jiao Ma y colegas** estudiaron la relación entre la utilización de fructosa y la progresión del cáncer de páncreas. Las células del cáncer de páncreas tienen una alta capacidad para utilizar fructosa y son capaces de convertir la glucosa en fructosa a través de la vía de poliol mediada por AKR1B1, además de la captación a través del transportador de fructosa GLUT5. El metabolismo de la fructosa exacerba la proliferación del cáncer de páncreas al aumentar la glucólisis y acelerar la producción de metabolitos clave que regulan la angiogénesis. Sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo farmacológico del metabolismo de la fructosa retarda la progresión del cáncer de páncreas y mejora sinérgicamente las capacidades antitumorales cuando se combina con agentes antiangiogénicos.

Wang, C., Wang, L., Zhao, Q. et al. Exploring fructose metabolism as a potential therapeutic approach for pancreatic cancer. *Cell Death Differ* 31, 1625–1635 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01394-3>

Evasión inmunitaria mediada por trogocitosis en el microambiente tumoral

La trogocitosis es un proceso celular dinámico que se caracteriza por el intercambio de la membrana plasmática y el citosol asociado durante las interacciones entre células. A diferencia de la fagocitosis, esta transferencia mantiene la localización superficial de las moléculas de membrana transferidas. Por ejemplo, las células T CD4 que interactúan con las células presentadoras de antígenos experimentan trogocitosis, lo que facilita la transferencia de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II cargadas de antígeno desde las células presentadoras de antígenos a las células T CD4. Esta transferencia da como resultado la formación de células T CD4 revestidas de moléculas MHC de clase II cargadas de antígeno. Estas células T CD4 "vestidas" participan posteriormente en la presentación de antígenos a otras células T CD4. Además, la trogocitosis permite la adquisición de moléculas inmunorreguladoras, como CTLA-4 y Tim3, en las células receptoras, modulando así su inmunidad antitumoral. Al mismo tiempo, las células donantes sufren una pérdida de membrana plasmática, y una pérdida sustancial puede desencadenar la muerte celular mediada por trogocitosis, denominada trogoptosis. **Jeonghyun Kim, Soyeon Park, Jungseo Kim, Yewon Kim y colegas** exploran la transferencia mediada por trogocitosis de moléculas inmunorreguladoras y sus implicaciones dentro del microambiente tumoral para dilucidar los mecanismos subyacentes de la evasión inmunológica en los cánceres.

Kim, J., Park, S., Kim, J. et al. Trogocytosis-mediated immune evasion in the tumor microenvironment. *Exp Mol Med* (2025). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01364-2>

Vacunas de ARNm/DC específicas de neoantígenos para una inmunoterapia anticancerígena eficaz

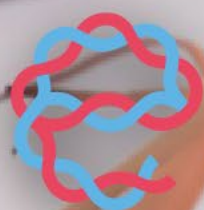
El desarrollo de vacunas anticancerígenas personalizadas basadas en neoantígenos representa una nueva dirección en la inmunoterapia contra el cáncer. El último avance en la construcción de vacunas tumorales de células dendríticas (DC) implica cargar DC con neoantígenos que codifican ARNm, lo que permite una producción rápida y es adecuado para la preparación personalizada. Los péptidos que penetran en las células (CPP) están surgiendo como sistemas de administración biológica en los que los ácidos nucleicos cargados negativamente se pueden enrollar sobre la estructura catiónica de CPP para formar complejos a escala nanométrica. Este método de preparación facilita la estandarización. Si las DC pueden expresar y presentar ARNm de neoantígenos en niveles altos, tienen un potencial de aplicación prometedor. **Wenli Zhang, Jiahao Guan, Wenwen Wang, Guo Chen, Li Fan y Zifan Lu** desarrollaron una vacuna de neoantígeno-ARNm/DC utilizando neoantígenos candidatos de cáncer de colon de ratón (MC38) y examinaron sus efectos inmunológicos y antitumorales. Los resultados demostraron que las vacunas de neoantígeno-ARNm/DC indujeron respuestas inmunológicas de células T fuertes y exhibieron efectos antitumorales significativos, previniendo eficazmente el crecimiento tumoral. Este estudio proporciona una base experimental para optimizar aún más la preparación de vacunas de DC y reducir sus costes.

Zhang, W., Guan, J., Wang, W. et al. Neoantigen-specific mRNA/DC vaccines for effective anticancer immunotherapy. Genes Immun 25, 514–524 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41435-024-00305-3>

La inmunidad de la duramadre configura la inmunosupresión de la metástasis leptomeníngea para la invasión de la barrera hematoencefálica

El borde del líquido cefalorraquídeo (LCR) alberga diversas células inmunes que permiten la inmunovigilancia de las células periféricas. Sin embargo, las intrincadas interacciones entre las células inmunes del LCR y las células cancerosas infiltrantes siguen siendo poco comprendidas. **Jiaxu Zhao, Rui Zeng, Xiaohui Li, Ying Lu, Zuoyun Wang, Haibao Peng, Hao Chen y colegas** utilizaron el mapeo del destino, la obtención de imágenes con lapso de tiempo longitudinal y tecnologías multiómicas para investigar el origen preciso, la comunicación celular y el paisaje molecular de los macrófagos que contribuyen a la progresión de la metástasis leptomeníngea (LM). Mecánicamente, encontraron que los macrófagos asociados a LM derivados de la duramadre (dLAM) migran al LCR de una manera dependiente de la metaloproteinasa de matriz 14 (MMP14). Además, identificaron que los dLAM requieren críticamente la presencia de fosfoproteína 1 secretada (SPP1) en las células cancerosas para su reclutamiento, lo que fomenta un microambiente inmunodeprimido caracterizado por el agotamiento e inactivación de las células T. Por el contrario, la inhibición del eje SPP1-MMP14 puede impedir que los macrófagos eludan la barrera fronteriza, prevenir el crecimiento de células cancerosas y mejorar la supervivencia en modelos de ratón LM. Estos hallazgos revelan una fuente inesperadamente privada de inmunidad innata dentro del espacio meníngeo, arrojan luz sobre la dinámica de la disfunción de la barrera del LCR y brindan objetivos potenciales para la inmunoterapia clínica.

Zhao, J., Zeng, R., Li, X. et al. Dura immunity configures leptomeningeal metastasis immunosuppression for cerebrospinal fluid barrier invasion. Nat Cancer 5, 1940–1961 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00858-2>



euroespes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Mitofagia en la cardiopatía isquémica

Introducción

El mecanismo de la autofagia se identificó mediante microscopía de fluorescencia en 2004. La autofagia, definida como “el proceso por el cual una célula se engulle a sí misma”, se clasifica en microautofagia, macroautofagia y autofagia mediada por chaperonas. Dependiendo del tamaño y la especificidad de los componentes celulares objetivo, la autofagia puede ser selectiva o no selectiva. La mitocondria, conocida como la central eléctrica de la célula, es un orgánulo dinámico de doble membrana esencial para el metabolismo celular. Las mitocondrias dañadas o aquellas en ciertas condiciones de desarrollo se eliminan a través de una forma selectiva de autofagia llamada mitofagia. Inicialmente descrita en levadura, se demostró que la mitofagia se veía obstruida por la presencia de un mutante *Uth1p* en la membrana mitocondrial externa (OMM) durante la inanición. Hallazgos similares se observaron posteriormente en hepatocitos hambrientos cultivados, donde el daño oxidativo provocó la eliminación de mitocondrias dañadas para mantener la integridad mitocondrial para la homeostasis celular. Sin embargo, la fagocitosis mitocondrial no solo aborda las mitocondrias disfuncionales, sino que también reduce la masa mitocondrial general bajo estreses específicos como la hipoxia, la privación de nutrientes y la exposición a desacopladores mitocondriales. Este proceso disminuye el acervo mitocondrial por mutaciones en la OMM, evitando así la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), conservando recursos vitales como el oxígeno y promoviendo la supervivencia celular en condiciones de estrés.

Mecanismo de mitofagia

BNIP3 y NIX

BNIP3 y la proteína similar a BNIP3 (BNIP3L)/proteína similar a Nip3 X (NIX), miembros de la familia BCL2 de proteínas de dominio solo BH3, se localizan en la OMM y funcionan como proteínas proapoptóticas. Comparten un 56% de homología y poseen una secuencia de aminoácidos N-terminal capaz de unirse a LC3. BNIP3 es esencial para la adaptación mitocondrial eficiente a la hipoxia. El dominio N-terminal de BNIP3, una proteína mitocondrial, se regula positivamente en respuesta a la hipoxia y se ancla a la OMM a través de su dominio transmembrana (TM) C-terminal, exponiendo el dominio N-terminal al citoplasma. Normalmente expresado como un monómero inactivo en el citoplasma, BNIP3 forma un homodímero estable a través de su dominio TM C-terminal bajo estrés, integrándose en la OMM. La región N-terminal de BNIP3 contiene un motivo de región de interacción con LC3 (LIR), y las mutaciones en esta región interrumpen su interacción con LC3, lo que conduce a una mitofagia deteriorada.

NIX, otra proteína BNIP3 de la familia BCL2, facilita la degradación mitocondrial selectiva durante la maduración de los reticulocitos. Debido a la gran similitud de secuencia entre BNIP3 y NIX, la expresión de BNIP3 puede restaurar la depuración mitocondrial en ausencia de NIX. De manera similar a BNIP3, la dimerización de NIX, regulada por la fosforilación de su región C-terminal, es esencial para el funcionamiento eficaz de la maquinaria mitocondrial. A pesar de sus similitudes, NIX/BNIP3L no compensa por completo la depleción de BNIP3. Se ha demostrado que NIX/BNIP3L está involucrado en la vía PINK1-parkin, siendo ubiquitinado por parkin y reclutando el receptor de fagocitosis mitocondrial, NBR1, para la degradación mitocondrial. Estos resultados sugieren una posible interacción cruzada entre diferentes vías de fagocitosis mitocondrial.

FUNDC1

FUNDC1, una proteína de la membrana externa mitocondrial, induce la mitofagia en células de mamíferos en condiciones de bajo nivel de oxígeno. Presenta un motivo LIR típico cerca de la región N-terminal y tres dominios transmembrana (TM). La actividad mitofágica de FUNDC1 está regulada por fosforilación y ubiquitinación. En condiciones normóxicas, la quinasa del receptor SRC (gen del sarcoma) y la caseína quinasa II (CK2) fosforilan a FUNDC1 en Tyr18 y Ser13, respectivamente, inhibiendo la mitofagia. Por el contrario, en condiciones hipóxicas, la fosfoglicerato mutasa 5 (PGAM5) y ULK1 catalizan la desfosforilación y fosforilación de Ser13 y Ser17, respectivamente, induciendo así la mitofagia. Además, la proteína RING finger 5 asociada a la membrana (MARCH5) cataliza la fosforilación de FUNDC1 en Tyr18 y Ser13, inhibiendo la mitofagia, mientras promueve su ubiquitinación y degradación en Lys119 bajo hipoxia prolongada, permitiendo que FUNDC1 residual medie la mitofagia.

BCL2L13

BCL2L13, también conocida como BCL-Rambo, es una proteína OMM y miembro de la familia BCL-2, que comprende cuatro dominios BH (BH1-4), la región BHNo y un dominio transmembrana. Bcl-rambo, el homólogo mamífero de ATG32, se une a LC3 a través del motivo WxxI, mediando la mitofagia independientemente de la ubiquitinación. Si bien no se han identificado homólogos directos de Atg32 en células de mamíferos, estudios con levaduras sugieren que BCL2L13 puede inducir mitofagia en células deficientes en Atg32, lo que implica que BCL2L13 podría complementar funcionalmente a Atg32 en mamíferos.

FKBP8

FKBP8, también conocido como FKBP38, es un miembro de la familia FKBP, localizado en la membrana externa mitocondrial. Contiene un motivo LIR típico cerca del extremo N-terminal y un dominio TM en el extremo C-terminal. FKBP8 media la mitofagia uniéndose a LC3A a través de su motivo LIR, independientemente de la vía PINK1/Parkin, que es esencial para su actividad mitofágica. En particular, FKBP8 se transloca desde mitocondrias dañadas y acidificadas al retículo endoplásmico para evitar la degradación, lo que indica que esta translocación depende de la secuencia débilmente básica en el extremo C-terminal, inhibiendo así la apoptosis durante la autofagia. Dada la complejidad multifuncional de FKBP8, se necesitan más estudios para determinar su participación directa en la mitofagia.

Vía dependiente de la proteína 2 de Parkinson

La quinasa putativa inducida por PTEN 1 (PINK1/PARK6) y la Parkina (PARK2), identificadas inicialmente como proteínas clave asociadas con la enfermedad de Parkinson, han sido reconocidas por sus papeles fundamentales en la mitofagia. La Parkina funciona como una ligasa de ubiquitina E3. La investigación ha demostrado que PINK1 es un regulador ascendente de la Parkina, con ambas proteínas mediando sinérgicamente la poliubiquitinación de proteínas estructurales o funcionales en la superficie de las mitocondrias dañadas, desempeñando un papel fundamental en la degradación autofágica de las mitocondrias despolarizadas. PINK1, sintetizada en el citoplasma, está presente en niveles bajos en las mitocondrias sanas. Sin embargo, cuando las mitocondrias se despolarizan o se dañan, PINK1 se acumula en grandes cantidades en la membrana mitocondrial, translocando la parkina del citoplasma a la membrana mitocondrial mediante la regulación positiva de su autofosforilación y la fosforilación de la parkina (ubiquitina, Ub) a través de su región quinasa C-terminal. PINK1 se activa a través de la autofosforilación y fosforila residuos de serina en moléculas de ubiquitina adyacentes. Estas moléculas de ubiquitina fosforiladas se unen a la parkina y la reclutan, que luego es fosforilada y activada por PINK1. La parkina activada poliubiquitina varios sustratos proteicos mitocondriales. En presencia de proteínas de unión LC3, los autofagosomas se dirigen a las mitocondrias, induciendo la mitofagia. Si bien p62 actúa como un adaptador entre las proteínas ubiquitinadas y la autofagia, su nivel de expresión como reflejo de la activación de la autofagia sigue siendo controvertido.

Mitofagia y dinámica mitocondrial

Las mitocondrias son orgánulos altamente dinámicos que experimentan una movilidad, fisión y fusión constantes en respuesta a estímulos ambientales. Antes de la eliminación selectiva, las mitocondrias dañadas se dividen asimétricamente en orgánulos sanos y dañados por las proteínas de fisión. Estas proteínas de fisión incluyen Drp1, FIS1 y MFF. Los orgánulos dañados se degradan a través de la mitofagia, mientras que los sanos pueden fusionarse con otras mitocondrias para mezclar contenidos y mantener la integridad genética de las proteínas de fisión mitocondrial. Las mitocondrias severamente dañadas son reemplazadas por mitocondrias nuevas producidas a través de la biogénesis mitocondrial. La fusión mitocondrial implica la fusión de las membranas externa e interna, facilitada por las mitofusinas (Mfn1, Mfn2) y OPA1. Este proceso dinámico se conoce como dinámica mitocondrial.

La dinámica mitocondrial y la mitofagia son procesos esenciales que mantienen la homeostasis mitocondrial y las funciones fisiológicas normales. Amplia evidencia indica que inhibir la fisión mitocondrial o mejorar la fusión mitocondrial reduce la mitofagia. Numerosos estudios han establecido que la fisión mitocondrial es un prerrequisito para la mitofagia. La regulación negativa de

Drp1 a través de la transfección Ad-shDrp1 disminuyó significativamente los niveles de proteína Lc3 en cardiomiocitos. La proteína LC3 es un indicador directo para evaluar el grado de autofagia. En consecuencia, la autofagia reducida debido a la regulación negativa de Lc3 conduce a la acumulación de mitocondrias disfuncionales en cardiomiocitos. BNIP3, otra proteína asociada a la mitofagia, induce la autofagia. La sobreexpresión de BNIP3 aumenta la fisión mitocondrial mediada por Drp1. FUNDC1 regula la fisión mitocondrial al interactuar con OPA1. La sobreexpresión de FUNDC1 promueve la fisión mitocondrial y la mitofagia, mientras que su inhibición induce la fusión mitocondrial. La red dinámica mitocondrial normal equilibra la fisión y la fusión mitocondriales. Otros estudios han demostrado que la regulación de la fusión mitocondrial afecta de manera similar a la mitofagia que la fisión mitocondrial. Por ejemplo, la reducción de la fusión inducida por la inhibición de OPA1 también facilita la eliminación de mitocondrias disfuncionales. Sin embargo, la inhibición condicional de Mfn1/2 en cardiomiocitos de ratón da como resultado un aumento de la disfunción mitocondrial y una hipertrofia cardíaca debido a una mitofagia alterada. Este estudio demostró que la fusión mitocondrial es un componente clave de la dinámica mitocondrial y, por lo tanto, la dinámica mitocondrial es fundamental para la mitofagia. Cabe destacar que la dinámica mitocondrial también puede regular la mitofagia de manera correspondiente.

Mitofagia y biogénesis mitocondrial

La mitofagia y la biogénesis mitocondrial son procesos interrelacionados con funciones opuestas en la regulación del número y el contenido mitocondrial. La mitofagia excesiva o la biogénesis mitocondrial elevada alteran el delicado equilibrio de la homeostasis mitocondrial, lo que en última instancia conduce a la muerte celular o necrosis en el caso de la mitofagia. La mitofagia es la causa predominante del recambio mitocondrial.

AMPK y CaMK son compuestos que regulan la mitofagia y activan directamente PGC-1 para mejorar la biogénesis mitocondrial. Además, la estimulación de NAD⁺ inducida por AMPK aumenta los niveles de PGC-1. Estas proteínas influyen en PGC-1 a través de modificaciones postraduccionales. NAD⁺ activa SIRT1, que desacetila PGC-1 en respuesta al metabolismo mitocondrial. Como puente entre la mitofagia y la biogénesis mitocondrial, la AMPK también fosforila ULK1/2 para iniciar la formación de vesículas autofágicas. Tras el aumento de Ca²⁺, las enzimas CaMK participan en la mitofagia estimulando la AMPK. La sobreexpresión de SIRT1 estimula la formación de autofagosomas, y los lisosomas actúan como los "incineradores" definitivos que degradan las mitocondrias durante la depuración. Además, existe un ciclo de retroalimentación positiva entre la interacción de TFEB y PGC-1 a través del motivo CLEAR (Coordinación de la expresión y regulación lisosomal), que mantiene la estabilidad del número y el contenido mitocondriales. El motivo CLEAR está presente no solo en los genes mitocondriales humanos o de ratón, sino también en otros genes relacionados con la autofagia. Los estudios han demostrado que TFEB regula la biogénesis mitocondrial a través de PGC-1 y sirve como objetivo terapéutico para la enfermedad cardíaca. Además, el activador de PGC-1 ZLN005 mitiga la lesión renal al acelerar la depuración mitocondrial en ratones con IRA inducida por cisplatino, lo que aumenta la co-localización entre LC3 y mitocondrias dañadas. PGC-1 también es conocido por sus efectos protectores en la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y la insuficiencia cardíaca, aunque los fármacos agonistas de PGC-1 cardíaco no están bien establecidos. Se informa que los ratones deficientes en PGC-1 cardíaco son más susceptibles a la insuficiencia cardíaca que aquellos deficientes en PGC-1 sistémico, aunque la razón subyacente sigue sin estar clara. Se pueden lograr avances futuros considerando el papel de la mitofagia en este contexto.

Mitofagia y el poro de transición de permeabilidad de gránulos (mPTP)

Tanto el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) como la mitofagia desempeñan papeles importantes en la regulación del metabolismo y la muerte celular, particularmente en enfermedades isquémicas como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Estos mecanismos son críticos para el destino celular y pueden influir en el curso de la enfermedad al modular la función mitocondrial y la muerte celular.

La apertura de mPTP, un complejo multiproteico en la membrana mitocondrial interna, conduce a una pérdida de potencial transmembrana dentro y fuera de las mitocondrias, lo que a su vez causa hinchazón

mitocondrial y ruptura de la membrana externa. La apertura de mPTP a menudo se considera un sello distintivo de la muerte celular, especialmente cuando la célula está sujeta a una lesión o estrés grave. La apertura de mPTP puede ser desencadenada por una variedad de factores, incluida la sobrecarga de iones de calcio, el estrés oxidativo y la disminución de los niveles de ATP. Ciertas proteínas como la ciclofilina D (Cyclophilin D) regulan la apertura de mPTP y son posibles objetivos farmacológicos. Después de una isquemia cardíaca o cerebral, con un rápido agotamiento de oxígeno y nutrientes, hay niveles elevados de Ca^{2+} intracelular y un aumento del estrés oxidativo, cambios que promueven la apertura de mPTP. La apertura sostenida de mPTP conduce a la pérdida de la función mitocondrial, que finalmente desencadena la apoptosis o necrosis y exacerba el daño tisular.

En condiciones isquémicas, la apertura de mPTP puede actuar como una señal para el control de calidad mitocondrial, desencadenando la mitofagia. La hinchazón mitocondrial y la pérdida de potencial debido a la apertura de mPTP es una de las señales para que la mitofagia reconozca las mitocondrias dañadas. Las moléculas liberadas de las mitocondrias después de la apertura de mPTP, como el citocromo c, pueden promover aún más la formación de autofagosomas y acelerar la depuración mitocondrial. La mitofagia reduce el daño celular al eliminar las mitocondrias que están abiertas a mPTP y es un mecanismo de protección, especialmente en el contexto de la reperfusión postisquémica.

Por lo tanto, al dirigirse a mPTP y optimizar la regulación de la mitofagia, se pueden desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para mitigar el daño causado por estas condiciones.

La mitofagia está presente tanto en endotelios como en cardiomiocitos en condiciones fisiológicas y patológicas, pero los dos tipos de células presentan diferencias en ciertos aspectos clave. La clave de estas diferencias y similitudes son sus respectivas funciones fisiológicas, el microambiente en el que se encuentran y la forma en que responden en respuesta al estrés.

En términos de función fisiológica, las células endoteliales son las principales responsables de la formación y el mantenimiento de los vasos sanguíneos, así como de la mediación del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular. Por lo tanto, la mitofagia en las células endoteliales puede estar más asociada con la migración celular, la proliferación y los procesos angiogénicos. Los cardiomiocitos, por otro lado, son los principales responsables de la función contráctil del corazón, y la mitofagia en los cardiomiocitos se utiliza principalmente para mantener la producción de energía altamente demandada y para asegurar la eficacia de las funciones de bombeo del corazón.

En condiciones patológicas, la activación o inhibición anormal de la mitofagia en los miocitos cardíacos en enfermedades cardíacas como el infarto de miocardio puede tener un efecto profundo en la función cardíaca. Por el contrario, la mitofagia en las células endoteliales puede tener más probabilidades de afectar lesiones vasculares como la aterosclerosis o complicaciones vasculares asociadas con la diabetes mellitus.

Más críticamente, la dependencia de los cardiomiocitos de las mitocondrias es más pronunciada en la lesión por isquemia y reperfusión debido a la demanda extremadamente alta de suministro de energía en el corazón. Como resultado, la mitofagia en los cardiomiocitos puede ser más intensa y frecuente. Mientras que las células endoteliales pueden estar más involucradas en la reconstrucción y reparación vascular en condiciones isquémicas, la regulación de la mitofagia puede estar más enfocada en la modulación de la función de barrera celular y las respuestas vasculares.

Mitofagia y enfermedad cardíaca

El citoplasma de los cardiomiocitos normales es rico en mitocondrias redondas u ovaladas que están dispuestas de manera densa y ordenada y llenan todo el lumen. En general, la hinchazón mitocondrial o la degeneración vesicular suelen ser muy raras. Una vez que los cardiomiocitos se someten a un estrés hipóxico intolerable u otros factores, se producirá un daño mitocondrial irreversible, que a su vez conduce a la hinchazón, deformación y ruptura mitocondrial, lo que afecta directamente al metabolismo energético mitocondrial. Dado que los cardiomiocitos son células no renovables con una alta demanda de energía, los cardiomiocitos se dañan cuando el metabolismo energético mitocondrial se desregula.

La evidencia de la investigación actual apoya que la lesión miocárdica y la disfunción endotelial vascular en la miocardiopatía isquémica están estrechamente relacionadas con la desregulación plasmónica mitocondrial, que está involucrada en la regulación de las funciones fisiopatológicas de los cardiomiocitos. También se ha demostrado que la mitofagia es capaz de interferir con la supervivencia de los cardiomiocitos al afectar a DRP1. De manera similar, la mitofagia es capaz de interferir con la vía Hippo para activar la lesión de los cardiomiocitos. En respuesta a la lesión inducida por estrés, se activa el sistema de control de calidad mitocondrial, que abarca la dinámica mitocondrial, la mitofagia y la biogénesis mitocondrial, para restaurar la homeostasis induciendo la fisión, la degradación o la regeneración. Las aberraciones en este sistema, como la fisión mitocondrial excesiva, la mitofagia defectuosa y la biogénesis retrasada, están asociadas con una lesión adicional de los cardiomiocitos y, por lo tanto, representan objetivos potenciales para la terapia de la enfermedad cardíaca. Tanto la mitofagia excesiva como la insuficiente contribuyen al daño celular, mientras que la mitofagia moderada es esencial para mantener la salud mitocondrial.

Investigar los mecanismos de la mitofagia en las enfermedades cardíacas es esencial. La opinión predominante es que la mitofagia influye en la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la lesión por isquemia-reperfusión, la miocardiopatía, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares metabólicas, el envejecimiento cardiovascular y otras afecciones. La mitofagia desregulada afecta la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, lo que conduce al daño mitocondrial, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, en última instancia, la aparición o progresión de varios subtipos de enfermedades cardiovasculares.

Mecanismo de acción de la mitofagia en la promoción de la progresión de la cardiopatía isquémica

La mitofagia promueve la hipertrofia y la fibrosis de los cardiomiocitos

La fibrosis miocárdica es una alteración patológica en la estructura y la morfología del corazón causada por varias lesiones miocárdicas. El tratamiento combinado con metformina (MET) y ginseng dingzhi tang (GN) en cardiomiocitos hiperglucémicos puede mejorar indirectamente la mitofagia, reduciendo así la lesión miocárdica. Se ha demostrado que la fisión mitocondrial inducida por Drp1 causa disfunción de la mitofagia, lo que conduce a la hipertrofia de los cardiomiocitos. La deficiencia en la expresión de Mfn1 o Mfn2 altera la estructura mitocondrial, lo que promueve la hipertrofia de los cardiomiocitos y la insuficiencia cardíaca, e inhibe significativamente la expresión de las proteínas relacionadas con la biogénesis mitocondrial (PGC-1 α y Nrf-1).

De manera similar, los niveles de proteínas de la mitofagia (PINK1 y FUNDC1) se regulan a la baja de manera significativa durante la hipertrofia cardíaca. La supresión condicional de Drp1 en los cardiomiocitos inhibe la fisión mitocondrial e induce el agrandamiento mitocondrial. En ratones sometidos a constricción aórtica transversal (TAC), un modelo de insuficiencia cardíaca inducida por sobrecarga de presión, los cardiomiocitos presentan hipertrofia grave y activación de la mitofagia. Sin embargo, en etapas posteriores, la mitofagia se inhibe, lo que conduce a una disfunción mitocondrial grave e insuficiencia cardíaca. La inyección del inductor de autofagia Tat-Beclin-1 aumenta la mitofagia, lo que reduce la disfunción mitocondrial, la hipertrofia de los cardiomiocitos y la insuficiencia cardíaca inducida por la sobrecarga de presión. La mitofagia anormal puede contribuir a la hipertrofia de los cardiomiocitos.

Por el contrario, la mitofagia desempeña un papel parcial en la fibrosis miocárdica. Se cree que la fisión mitocondrial excesiva mejora la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno, probablemente porque la fisión mitocondrial del TGF- β 1. La inhibición de la mitofagia por Mdivi-1 atenúa significativamente la proliferación de fibroblastos, la producción de colágeno y la fibrosis en la zona límite del infarto de miocardio. A diferencia de la fisión mitocondrial, la activación farmacológica de la mitofagia está asociada con los niveles de angiotensina II y péptido natriurético auricular, lo que reduce la apoptosis de cardiomiocitos y la fibrosis miocárdica en un modelo de insuficiencia cardíaca crónica inducida por sobrecarga de presión.

La mitofagia promueve la progresión del estrés oxidativo

La señalización inflamatoria en los cardiomiocitos generalmente se inicia con una respuesta de estrés temprana a la lesión miocárdica, lo que conduce a la acumulación de ROS mitocondriales y al deterioro posterior de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se observan niveles elevados de ROS miocárdicos en la lesión por isquemia-reperfusión, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca en modelos animales de trastornos cardíacos. Los estudios *in vitro* también demuestran que la hipoxia, las condiciones inflamatorias e hiperglucémicas elevan aún más los niveles de ROS, lo que indica que las ROS son un factor crítico en la alteración de la homeostasis mitocondrial. Como subproductos del metabolismo aeróbico normal, las ROS pueden activar varias vías de señalización mitocondrial, como Nrf2/HIF-1/NF- κ B, incluso en concentraciones bajas. Por lo tanto, estudiar la asociación entre la mitofagia y las ROS en la miocardiopatía isquémica es esencial.

Investigaciones recientes indican que el yiqihuoxue (YQHx) alivia la lesión inducida por hipoxia y atenúa el estrés oxidativo al actuar sobre la mitofagia. Esto resalta la conexión entre la mitofagia y la lesión hipóxica en la enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la administración moderada de catalasa dirigida a las mitocondrias inhibe la acumulación de ROS mitocondriales, la despolarización de la membrana y el daño estructural y funcional. Sin embargo, dosis altas de catalasa, si bien inhiben la expresión de ROS mitocondriales, no mejoraron la función mitocondrial ni inhibieron la apoptosis de los cardiomiocitos. Esto sugiere que mantener los ROS mitocondriales en niveles críticos es necesario para la homeostasis mitocondrial. Además, se ha demostrado que la quercetina mitiga la lesión de los cardiomiocitos inducida por estrés oxidativo mitocondrial e inhibe la apoptosis necrótica en los cardiomiocitos después de la isquemia/reperfusión (I/R) a través de la vía DNA-PKcs-SIRT5. De manera similar, DUSP12 mejora la lesión por I/R miocárdica al inhibir la apoptosis inducida por hipoxia a través de HSPB8, aumentando así la mitofagia. La melatonina inhibe la mitofagia, reduce la apoptosis y el estrés oxidativo y restaura la función mitocondrial. Curiosamente, la cardioprotección inducida por melatonina en la miocardiopatía isquémica inducida por hipoxia es independiente de los cambios en la vía PINK1/Parkin.

Una exploración más profunda de las vías a través de las cuales las ROS influyen en la mitofagia para alterar la progresión de la miocardiopatía isquémica ha demostrado que la inhibición de la mitofagia mediada por Parkin conduce a una acumulación excesiva de ROS mitocondriales, lo que promueve la lesión miocárdica y la insuficiencia cardíaca. En un entorno mediado por hipoxia, la mitofagia está vinculada con la aparición de la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica a través de la vía HIF-1/BNIP3. JMJD5 puede atenuar la privación de oxígeno y glucosa y la lesión inducida por reperfusión en cardiomiocitos mediante la modulación de la vía HIF1 α -BNIP3. La hipoxia induce una degradación mitocondrial extensa en las plaquetas de una manera dependiente de FUNDC1, y la mitofagia hipóxica en las plaquetas protege al corazón del empeoramiento de la lesión por isquemia-reperfusión. Esto subraya el papel de la mitofagia en el control de calidad mitocondrial y la activación plaquetaria, lo que sugiere que la manipulación de la mitofagia a través de la hipoxia o de enfoques farmacológicos podría ser una nueva estrategia cardioprotectora. Además, se ha demostrado que los exosomas enriquecidos con Sirt6 inhiben la muerte focal celular en AIM2 y mejoran la mitofagia a través de las vías p62 y Beclin-1, mejorando así la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica.

Como reservorio secundario de calcio dentro de los cardiomiocitos, las mitocondrias pueden amortiguar el Ca²⁺ en respuesta a las fluctuaciones en los niveles de calcio citosólico. La acumulación excesiva de calcio mitocondrial altera la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP, lo que perjudica la contracción y la relajación de los cardiomiocitos. El aumento de la fisión mitocondrial desencadena estrés oxidativo en los cardiomiocitos isquémicos. Mecánicamente, el ADNmt se distribuye de forma desigual en las mitocondrias hijas durante la fisión, lo que potencialmente reduce la transcripción de proteínas relacionadas con el complejo respiratorio y conduce a una producción excesiva de mtROS. El daño oxidativo mediado por mtROS da como resultado que los residuos de cisteína dentro del uniportador de calcio mitocondrial (MCU) se cisteinilen con S-glutatión, ensamblando el canal MCU en complejos de orden superior persistentemente activos y promoviendo la captación sostenida de calcio mitocondrial. Además, la Ca²⁺-ATPasa del retículo sarcoplásmico/endoplásmico (SERCA), que bombea calcio desde el citoplasma hacia el retículo

sarcoplásmico/endoplásmico, es susceptible a la oxidación en la cisteína-674, lo que resulta en una sobrecarga de calcio intracelular. La eliminación mitocondrial mediada por mitofagia reduce significativamente la producción de mtROS. Aunque existe una relación causal entre el estrés oxidativo y la sobrecarga de calcio intracelular/mitocondrial, faltan pruebas que respalden un papel regulador de la mitofagia en el manejo del calcio. Algunos estudios sugieren que la acumulación moderada de calcio mitocondrial promueve la biogénesis mitocondrial, pero el impacto de la biogénesis en el manejo del calcio justifica una mayor investigación. Las proteínas asociadas a la biogénesis mitocondrial, particularmente Nrf-1/2, actúan como factores de transcripción que mejoran la expresión de genes antioxidantes mitocondriales (incluida la superóxido dismutasa de manganeso, la catalasa, las peroxirredoxinas 3 y 5, la proteína desacopladora 2, la tiorredoxina 2 y la tiorredoxina reductasa), lo que resalta las propiedades antioxidantes de la biogénesis mitocondrial.

Curiosamente, al igual que el Ca^{2+} , el Zn^{2+} desempeña un papel vital en la regulación del estrés oxidativo mitocondrial. La supresión de ZIP7 reduce la generación de ROS mitocondriales y el infarto de miocardio al aumentar el Zn^{2+} en las mitocondrias, lo que conduce a la despolarización mitocondrial y la acumulación de PINK1 y Parkin. La sobreactivación crónica de HIF1, el aumento de la sobrecarga de calcio citoplasmático y mitocondrial y otras disregulaciones de la mitofagia exacerbaban la lesión por isquemia-reperfusión. Además, el metabolismo del hierro desempeña un papel clave en la isquemia miocárdica mediada por mitofagia.

La mitofagia promueve la muerte de células miocárdicas

Los hallazgos indican que TBC1D15 es instrumental en anomalías cardíacas inducidas por infarto agudo de miocardio a través del contacto mitocondrial-lisosomal regulado por Fis1/RAB7, activando posteriormente los flujos autofágicos mitocondriales dependientes de lisosomas. Parkin media la mitofagia e inhibe la necrosis en respuesta al estrés oxidativo al catalizar la ubiquitinación de ciclofilina D (CypD) dentro de la cascada de necroptosis, previniendo así la apertura de mPTP y mejorando la función cardíaca. La regulación positiva del uniportador de calcio mitocondrial (MCU) contribuye a la inhibición de la mitofagia mediada por calpaína/OPA-1, suprimiendo la apoptosis excesiva a través de OPA1. El tratamiento con hormona tiroidea mejora la mitofagia dependiente de PINK1, ofreciendo protección cardíaca y reduciendo la muerte celular. Además, la mitofagia mediada por Parkin mitiga el estrés oxidativo, proporcionando cardioprotección contra la lesión por I/R al reducir la muerte celular. miR-494-3p se dirige y regula negativamente a PGC1- α , aliviando la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica e inhibiendo la apoptosis de los cardiomiocitos mediante la modulación de la mitofagia. La solución salina rica en hidrógeno mitiga la lesión por I/R miocárdica a través de la mitofagia mediada por PINK1/Parkin al reducir la inflamación y la apoptosis. RR exhibe un efecto protector contra la lesión por isquemia-reperfusión cardíaca al inhibir la apoptosis al promover la mitofagia mediante la inhibición de USP33. La activación del receptor de estrógeno 1 acoplado a proteína G al inicio de la reperfusión protege al miocardio de la lesión por I/R al disminuir la mitofagia a través de la vía PINK1/Parkin. De manera similar, PPKENK reduce la lesión por I/R del miocardio al promover la mitofagia a través de la vía PINK1-Parkin.

La interrupción de la mitofagia inducida por Drp1 confiere tolerancia al daño celular letal inducido por hipoxia. Numerosos estudios subrayan la importancia de la mitofagia en la promoción de la supervivencia de los cardiomiocitos restantes durante el estrés preisquémico en la miocardiopatía isquémica. Por ejemplo, la regulación positiva de RIPK3 previene la mitofagia inducida por PINK1-Parkin al inhibir AMPK, promoviendo así la apoptosis necroptótica y la remodelación funcional de los cardiomiocitos. Por el contrario, la eliminación de RIPK3 evita la apoptosis necroptótica y mitiga la lesión de los miocitos inducida por hipoxia. Dado que el infarto de miocardio se acompaña de estrés metabólico y activación de AMPK, se puede inferir que la activación de AMPK conduce a la mitofagia de PINK1-Parkin, lo que sugiere que la mitofagia desacelera la progresión de la muerte necrótica en cardiomiocitos.

De manera similar a los estudios mencionados anteriormente, investigaciones adicionales se han centrado en la vía de señalización de AMPK. La melatonina promueve la supervivencia de los cardiomiocitos y atenúa la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica al mejorar la mitofagia y activar la vía de señalización AMPK-OPA1. La supresión de SIRT6 inhibe la activación de AMPK-PGC-1-AKT inducida por melatonina, inhibiendo sus efectos cardioprotectores. Además, se ha demostrado que la

melatonina promueve la supervivencia de los cardiomiocitos a través del eje de señalización Apelin/SIRT3, inhibiendo la mitofagia excesiva y previniendo la lesión por isquemia-reperusión miocárdica. El infarto inducido por hipotermia terapéutica aumentó significativamente la mitofagia miocárdica, lo que redujo el estrés celular, la apoptosis, la inflamación y la fibrosis. Estos hallazgos sugieren que la mitofagia es un mecanismo clave para la recuperación de los cardiomiocitos después de un infarto de miocardio bajo hipotermia, lo que indica que las nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a estas vías podrían mejorar la prevención de la insuficiencia cardíaca.

Además, la isquemia-reperusión desencadena la regulación positiva de RIPK3, lo que promueve la fosforilación de FUNDC1 e induce la apoptosis a través de la disfunción mitofóbica mediada por FUNDC1. Hallazgos consistentes han demostrado que la supresión de RIPK3 inhibe la apoptosis mitocondrial y reduce el número de muertes isquémicas de cardiomiocitos.

La mitofagia promueve la inflamación

En un modelo de cardiomiocitos neonatales de enfermedad similar a la isquemia, se ha identificado a la mitofagia como un activador de los inflamasomas de la proteína 3 del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLRP3). Mecánicamente, la fisión mitocondrial asociada a Drp1 facilita la liberación de mtADN y ROS mitocondriales (mtROS) en el citoplasma, lo que conduce a la formación de inflamasomas dentro del miocardio y a una mayor transcripción de factores proinflamatorios, como la cisteína-3 y la IL-18.

Más allá de los cardiomiocitos, las respuestas inflamatorias endoteliales también se ven influenciadas por la mitofagia. En condiciones hipóxicas, la mitofagia aberrante promueve el daño de la membrana de las células endoteliales y mejora la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. Dado el papel esencial de la mitofagia en la inhibición de la liberación de mtADN y la fuga de mtROS, sus propiedades antiinflamatorias se han observado en trastornos neurológicos, aunque este concepto sigue sin validarse en la miocardiopatía isquémica (ICM). De manera similar, se han estudiado los efectos inhibidores de la biogénesis mitocondrial dependiente de PGC1 o Nrf-2 en la miocardiopatía diabética.

Se ha confirmado que el hidrógeno es un agente terapéutico eficaz en muchas enfermedades asociadas con la miocardiopatía isquémica debido a sus propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas y antioxidantes. Estudios recientes demuestran que el hidrógeno ejerce estos efectos en los cardiomiocitos inducidos por la miocardiopatía isquémica a través de la mitofagia mediada por PINK1/Parkin. Además, el CCCP activa la vía PINK1/Parkin y contrarresta la regulación de la mitofagia y la función mitocondrial influenciada por los extractos de enlace sanguíneo (SL). El extracto de Shenlian puede proteger el sistema microvascular modulando la mitofagia para inhibir la progresión de la inflamación, aliviando así la falta de reflujo coronario. Sin embargo, se necesitan más experimentos para dilucidar los mecanismos por los cuales la mitofagia modula la función cardíaca en la miocardiopatía isquémica e influye en la progresión de la inflamación.

Aplicaciones clínicas

Un análisis proteómico exhaustivo ha revelado diferencias significativas en la regulación del citoesqueleto y la mitofagia entre la miocardiopatía isquémica y otras miocardiopatías, como la miocardiopatía dilatada. Los mecanismos actuales de la mitofagia en la miocardiopatía isquémica se han detallado en profundidad. Sin embargo, con el creciente énfasis en la medicina traslacional, es esencial que la investigación básica evolucione hacia aplicaciones clínicas más amplias.

Melatonina

Se ha demostrado que la melatonina ralentiza la progresión de la miocardiopatía al dirigirse al control de calidad mitocondrial, y la activación de los receptores de membrana de melatonina desempeña un papel fundamental en la cardioprotección. La melatonina inhibe la mitofagia, reduce la apoptosis y el estrés oxidativo y restaura la función mitocondrial. Los estudios han demostrado que la terapia a largo plazo con melatonina atenúa la progresión de la miocardiopatía isquémica y reduce la vulnerabilidad del miocardio a la lesión por isquemia-reperusión al mantener el control de calidad mitocondrial. La supresión de SIRT6

inhibe la activación inducida por melatonina de la vía AMPK-PGC-1-AKT, disminuyendo sus efectos cardioprotectores. De manera similar, la melatonina previene la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio al inhibir la mitofagia excesiva a través del eje de señalización Apelin/SIRT3. Además, se ha demostrado que la melatonina mejora la mitofagia y activa la vía de señalización AMPK-OPA1, promoviendo la supervivencia de los cardiomiocitos y reduciendo la lesión por I/R del miocardio. También protege al sistema microvascular cardíaco de la lesión por reperfusión a través de la mitofagia inducida por VDAC1-HK2-mPTP. Estos estudios revelan que la melatonina afecta significativamente la progresión de la miocardiopatía isquémica a través de la mitofagia. Sin embargo, los aspectos específicos de la mitofagia influenciados por la melatonina en la miocardiopatía isquémica requieren una mayor exploración. La melatonina inhibe la activación plaquetaria y mitiga la lesión por I/R del miocardio a través de la vía PPAR γ /FUNDC1. Curiosamente, la cardioprotección inducida por melatonina no está asociada con la reversión de la disfunción mitocondrial o cambios en la vía PINK1/Parkin, lo que sugiere que la modulación de la mitofagia por la melatonina puede favorecer la vía FUNDC1.

Medicina tradicional china (MTC)

En pacientes con MTC, se identificaron cambios significativos en la expresión de la proteína PINK1 relacionada con la mitofagia, lo que destaca el potencial de los tratamientos de la MTC para la miocardiopatía isquémica.

La lesión por I/R del miocardio es la causa principal de la exacerbación de la insuficiencia cardíaca postisquémica. La disfunción mitocondrial inducida por estrés oxidativo es crucial en la progresión patológica de la I/R del miocardio. Se desarrolló una fórmula herbal china, Yi Qi Huo Xue (YQHX), y se demostró que alivia la lesión por I/R. El análisis de red combinado con cromatografía líquida de ultra alto rendimiento-espectrometría de masas de alta resolución dilucidó los componentes activos de YQHX y reveló su mecanismo de regulación de la mitofagia en el tratamiento de la lesión por I/R. Los experimentos *in vivo* confirmaron que YQHX mitigó significativamente la lesión por I/R del miocardio y alivió el estrés oxidativo. Los experimentos *in vitro* verificaron que el YQHX podría aliviar la lesión por hipoxia/reoxigenación y atenuar el estrés oxidativo al mejorar la estructura y función mitocondrial, estrechamente relacionada con la regulación de la mitofagia. En conclusión, el YQHX puede aliviar la lesión inducida por hipoxia y reducir el estrés oxidativo al actuar sobre la mitofagia.

La quercetina puede reducir la presión arterial, mejorar la resistencia capilar, reducir la fragilidad capilar, reducir los lípidos en sangre, dilatar las arterias coronarias y aumentar el flujo sanguíneo coronario. También tiene un efecto terapéutico complementario sobre la enfermedad coronaria y la hipertensión. La quercetina ha demostrado efectos reguladores sobre el control de calidad mitocondrial y propiedades miocárdicas/vasculoprotectoras, lo que la convierte en un candidato prometedor para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. La quercetina atenuó la lesión de los cardiomiocitos inducida por estrés oxidativo mitocondrial a través de la vía DNA-PKcs-SIRT5 e inhibió la apoptosis necrótica en los cardiomiocitos después de la isquemia-reperfusión.

Informes anteriores han demostrado que la RR tiene un efecto protector contra la lesión por isquemia-reperfusión cardíaca. Un estudio reciente exploró el efecto de la RR en la disfunción miocárdica posreanimación (PRMD) y analizó los mecanismos subyacentes. El estudio estableció un modelo experimental de paro cardíaco mediante la inducción de fibrilación ventricular seguida de reanimación cardiopulmonar. La administración intraperitoneal de RR al inicio de la recuperación de la circulación autónoma mejoró la función miocárdica y redujo los marcadores de estrés oxidativo como el malondialdehído y las ROS. La RR también ayudó a mantener la estructura mitocondrial, aumentó los niveles de ATP y GTP y atenuó la apoptosis de los cardiomiocitos. Se observó una regulación positiva de proteínas estrechamente relacionadas con la mitofagia, lo que sugiere que la RR reduce la lesión miocárdica al promover la mitofagia a través de la inhibición de USP33. Estos efectos indican el potencial de la RR como un enfoque terapéutico para abordar la disfunción miocárdica posreanimación.

Los extractos de enlace sagrado (SL) han demostrado eficacia en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y la isquemia miocárdica. Sin embargo, los mecanismos funcionales y moleculares del SL en la lesión por no reflujo coronario no se han dilucidado por completo. En el grupo modelo, se observó con frecuencia una morfología y autofagosomas más grandes, mientras que el SL inhibió la hiperactivación de la mitofagia regulada por la vía PINK/Parkin. Los resultados también mostraron que la disfunción mitocondrial estimuló la disfunción de la barrera de las células endoteliales, pero el tratamiento con SL redujo significativamente la transmisión del azul de Evans y aumentó la resistencia transmembrana. La carbocianina-3-clorofenilhidrazona (CCCP) activó la vía PINK/Parkin e invirtió la regulación de la mitofagia y la función mitocondrial por SL. En conclusión, el extracto de Shenlian bloqueó la activación de la vía PINK/Parkin e inhibió la mitofagia excesiva para modular la disfunción mitocondrial, inhibiendo así la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica.

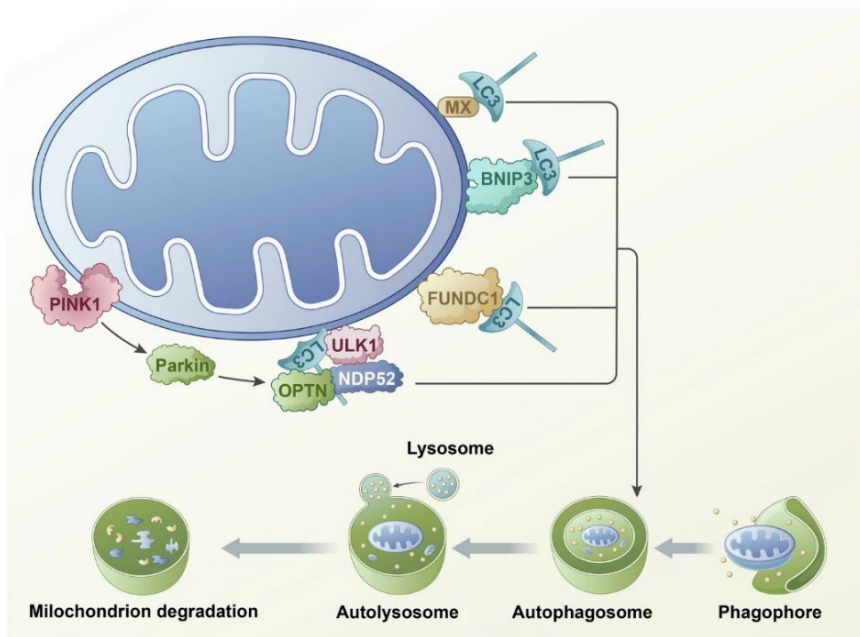
Otros estudios han confirmado que concentrao alivia la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica principalmente a través de la activación de la mitofagia mediada por Parkin y la regulación negativa del sistema ubiquitina-proteasoma. Sin embargo, este estudio solo proporcionó una observación superficial de los cambios en los índices de mitofagia y los efectos sobre la miocardiopatía isquémica a diferentes dosis de concentrao, sin una exploración en profundidad de estos efectos.

En conclusión, estos estudios confirman colectivamente que la medicina tradicional china está desempeñando un papel fundamental en el campo de la mitofagia y su impacto en la miocardiopatía isquémica.

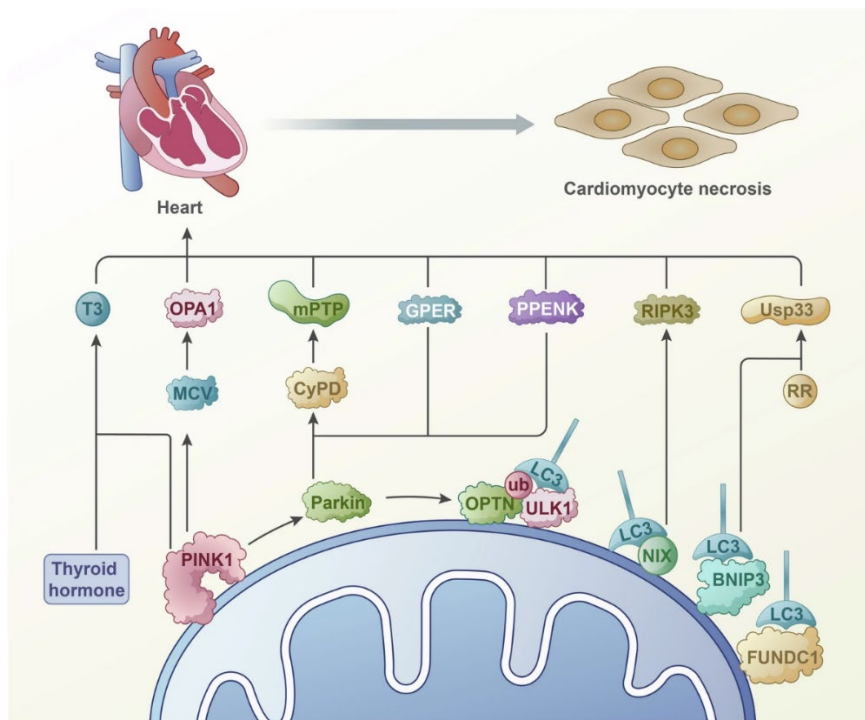
Otras medidas terapéuticas

Aunque algunos fármacos clínicos no han ganado un uso generalizado en el campo de la mitofagia que afecta a la miocardiopatía isquémica en comparación con la medicina tradicional china, se han logrado avances notables en la investigación. Los estudios han confirmado que el dexprazoxano atenúa la lesión por I/R del miocardio a través de la regulación positiva de la mitofagia a través de PINK1 y Parkin. Además, se ha descubierto que la administración de donepezilo reduce la lesión por I/R del miocardio al disminuir la apoptosis y el estrés oxidativo al tiempo que aumenta la mitofagia. De manera similar, el pretratamiento con dexmedetomidina atenúa la lesión por I/R del miocardio al activar el receptor α_2 -adrenérgico, que inhibe la mitofagia y reduce la lesión. El tratamiento con hormona tiroidea también proporciona cardioprotección al mejorar la mitofagia dependiente de PINK1, reducir la muerte celular y prevenir la lesión por I/R. La combinación de la medicina tradicional china con medicamentos clínicos ha mostrado resultados prometedores. Por ejemplo, el tratamiento combinado con metformina (MET) y ginseng dingzhi tang (GN) en cardiomiocitos hiperglucémicos puede aumentar indirectamente la mitofagia para atenuar la lesión miocárdica.

Más allá de los medicamentos clínicos, están surgiendo nuevas terapias. Se ha demostrado que el ejercicio atenúa los efectos del receptor de acetilcolina inducidos por la señalización redox en la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio al modular la mitofagia. El infarto inducido por hipotermia terapéutica aumenta significativamente la mitofagia, la masa y la función mitocondriales del miocardio, lo que conduce a reducciones del estrés celular, la apoptosis, la inflamación y la fibrosis. Estos hallazgos sugieren que la mitofagia es esencial para la recuperación de los cardiomiocitos después del infarto de miocardio bajo hipotermia. Además, el preacondicionamiento con electroacupuntura atenúa la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio al inhibir la mitofagia mediada por la vía mTORC1-ULK1-FUNDC1. El abordaje de estas vías con nuevas estrategias terapéuticas puede mejorar la prevención de la insuficiencia cardíaca.



La mitofagia se puede dividir en aproximadamente cuatro pasos clave: 1) En la etapa temprana del daño mitocondrial, ocurre la transición de permeabilidad, lo que lleva a la despolarización mitocondrial, la pérdida del potencial de membrana y la inducción de la activación de la proteína de autocorrelación mitocondrial. 2) En la etapa temprana, los autofagosomas envuelven las mitocondrias dañadas, formando la mitofagia. 3) En la etapa intermedia, los autofagosomas mitocondriales se fusionan con los lisosomas para formar autofagosomas mitocondriales maduros. 4) Las enzimas hidrolíticas ácidas lisosomales fluyen hacia los autofagosomas para degradar las mitocondrias, lo que permite que los nutrientes se reciclen y reutilicen. El mecanismo molecular de la mitofagia se puede dividir principalmente en la vía dependiente de la ubiquitina y la vía no dependiente de la ubiquitina. Las proteínas clave en la vía dependiente de la ubiquitina son PINK1 y Parkin. Además, además de la vía PINK1 Parkin, también existe una vía dependiente de la ubiquitina no dependiente de Parkin. Es decir, PINK1 también puede reclutar proteínas receptoras propias (como NIX, BNIP3 y FUNDC1) directamente a las mitocondrias a través de la fosforilación de la ubiquitina, y las proteínas receptoras reclutan a LC3, lo que permite que la propia engulla las mitocondrias. La mitofagia no dependiente de la ubiquitina está dominada por los receptores de mitofagia, lo que difiere significativamente de la vía dependiente de la ubiquitina.

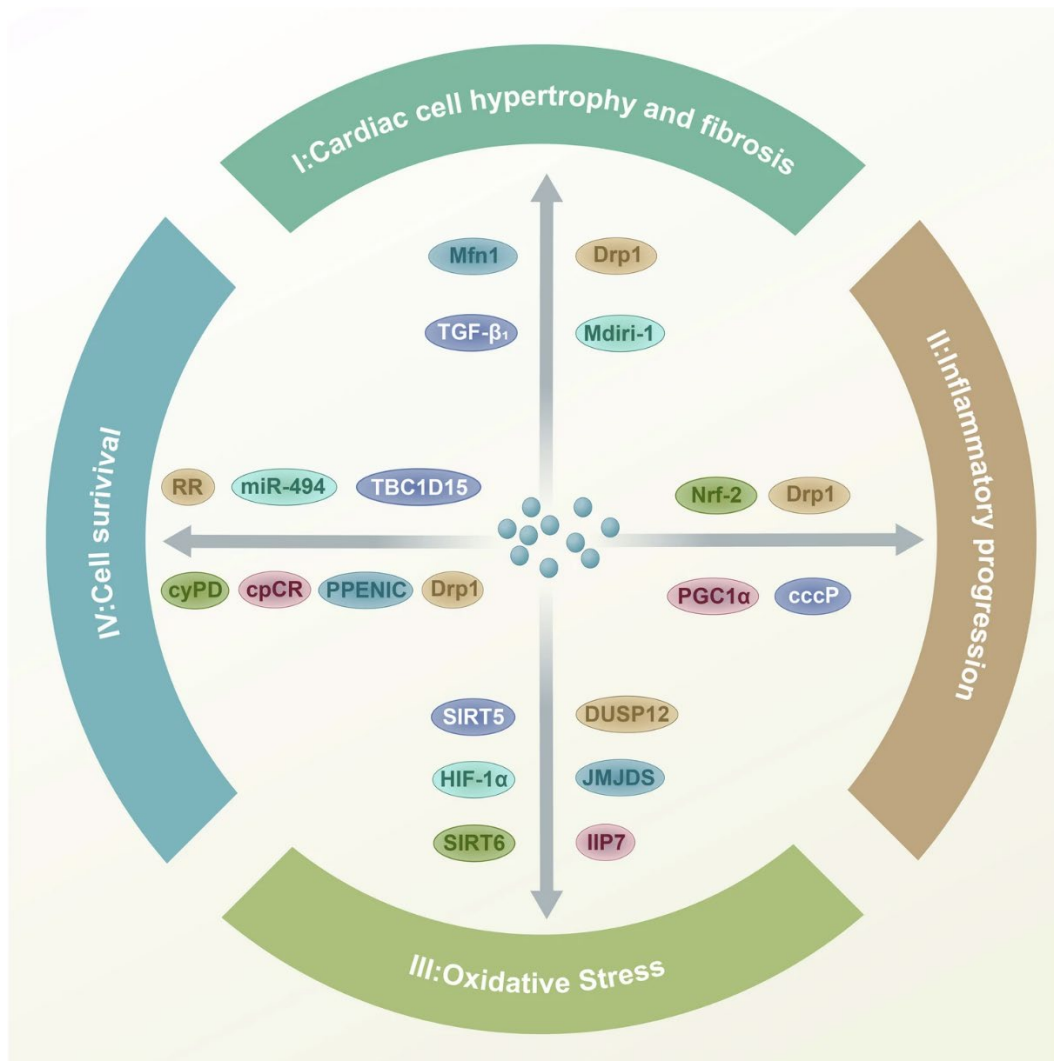


La mitofagia promueve la muerte de las células del miocardio.

Los resultados de la investigación indican que TBC1D15 desempeña un papel clave en la lesión miocárdica a través de la mitofagia regulada por Fis1/RAB7. Parkin inhibe la apertura de mPTP y la necrosis de las células miocárdicas al catalizar la ubiquitinación de CypD. La regulación positiva de MCU ayuda a inhibir la mitofagia mediada por calpaína/OPA-1 y a suprimir la apoptosis celular excesiva a través de OPA1. Las hormonas tiroideas pueden proporcionar protección cardíaca al mejorar la mitofagia dependiente de PINK1. MiR-494-3p puede dirigirse y regular negativamente la mitofagia mediada por PGC1- α en cardiomiocitos, inhibiendo la apoptosis de cardiomiocitos. La solución salina rica en hidrógeno alivia la inflamación y la apoptosis celular en la lesión I/R del miocardio a través de la mitofagia mediada por PINK1/Parkin. RR puede inhibir la apoptosis celular al inhibir USP33 para promover la mitofagia. De manera similar, PPERK puede promover la mitofagia y reducir la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica a través de la vía de la parkinina PINK1. La alteración de la mitofagia inducida por Drp1 tiene tolerancia al daño inducido por hipoxia. RIPK3 inhibe AMPK para prevenir la mitofagia inducida por PINK1-PRKN, promoviendo así la necrosis de las células miocárdicas. La reperfusión por isquemia puede desencadenar la regulación positiva de RIPK3, promover la fosforilación de FUNDC1 e inducir la apoptosis celular.

Compuestos/fármacos dirigidos a la mitofagia en la miocardiopatía isquémica

- **Melatonina:** La eliminación de SIRT6 puede inhibir la activación de AMPK-PGC-1-AKT inducida por melatonina y su efecto cardioprotector. Se ha descubierto que la melatonina inhibe la mitofagia excesiva a través del eje de señalización Apelin/SIRT3, lo que previene la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. La melatonina puede promover la supervivencia de las células miocárdicas y aliviar la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica al mejorar la mitofagia y activar la vía de señalización de atrofia óptica 1 (OPA1) AMPK-OPA1. La melatonina protege el sistema microvascular cardíaco de la lesión por reperfusión a través de mitofagia inducida por VDAC1-HK2-mPTP. La melatonina puede inhibir la activación plaquetaria y proteger contra la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica a través de la vía PPAR/FUNDC1.
- **YQHX:** YQHX puede aliviar el daño por hipoxia/reoxigenación y reducir el estrés oxidativo al mejorar la estructura y la función de las mitocondrias, lo que está estrechamente relacionado con la regulación de la mitofagia.
- **Quercetina:** La quercetina alivia el daño celular del miocardio causado por el estrés oxidativo mitocondrial e inhibe la apoptosis necrótica de las células del miocardio después de la isquemia-reperfusión a través de DNA-PKcs-SIRT5.
- **RR:** RR puede debilitar la PRMD al inhibir la USP33 y promover la mitofagia.
- **Shenlian:** El uso de extracto de Shenlian impidió la activación de la vía PINK/Parkin e inhibió la mitofagia excesiva para regular la disfunción mitocondrial y suprimir la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio.
- **Tongxin Luo:** Tongxin Luo mejora principalmente la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio al activar la mitofagia mediada por Parkin y regular negativamente el sistema de proteasa ubiquitina.
- **Dexmedetomidina:** La dexmedetomidina regula positivamente la mitofagia a través de PINK1 y Parkin para aliviar la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica. El tratamiento previo con dexmedetomidina inhibe la mitofagia al activar los receptores 2-adrenérgicos, lo que reduce la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica.
- **Donepezil:** La administración de donepezil alivia la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica al reducir la apoptosis celular, el estrés oxidativo y aumentar la mitofagia.
- **Hormona tiroidea:** El tratamiento con hormona tiroidea proporciona protección cardíaca, reduce la muerte celular y previene la lesión por I/R al mejorar la mitofagia dependiente de PINK1.
- **MET + GN:** Una intervención adicional en cardiomiocitos con niveles altos de glucosa a través de la terapia combinada de metformina (MET) y decocción de ginseng dingzhi (GN) puede mejorar indirectamente la mitofagia para aliviar la lesión miocárdica.



Papel de la mitofagia en la promoción de la progresión de la cardiopatía isquémica: 1) La mitofagia promueve la hipertrofia y la fibrosis de las células del miocardio. 2) La mitofagia promueve la inflamación. 3) La mitofagia promueve la progresión del estrés oxidativo. 4) La mitofagia promueve la muerte celular.

Xu, S., Wang, Z., Guo, F. et al. Mitophagy in ischemic heart disease: molecular mechanisms and clinical management. *Cell Death Dis* 15, 934 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07303-3>

Control de la presión arterial en casa y patrones de prescripción de medicamentos antihipertensivos

Aunque los beneficios del tratamiento antihipertensivo son bien conocidos, la proporción de pacientes hipertensos con presión arterial (PA) controlada sigue siendo subóptima. **Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo y Yutaka Imai** compararon las condiciones de control de la PA en una clínica especializada en hipertensión y clínicas no especializadas en hipertensión. Este estudio transversal utilizó datos de 379 pacientes tratados que midieron la presión arterial en el hogar en el estudio Ohasama entre 2016 y 2019 (hombres: 43.0%, edad: 71.6 años). De ellos, 172 pacientes fueron atendidos en la clínica especializada en hipertensión, donde los médicos distribuyeron dispositivos de presión arterial en el hogar a cada paciente, evaluaron los datos de presión arterial en el hogar y ajustaron los medicamentos para mantener los valores de presión arterial en el hogar de acuerdo con las recientes pautas japonesas. Cuando establecieron una presión arterial sistólica/diastólica en el hogar por la mañana de <135/ < 85 mmHg como presión arterial controlada, el 93.6% de los pacientes cumplieron con el rango de presión arterial en el hogar controlada, en comparación con el 43.0% en clínicas no

especializadas (n = 207). La proporción de pacientes con presión arterial matinal en el hogar < 125/< 75 mmHg fue del 73.3% en la clínica especializada en hipertensión y del 20.8% en las clínicas no especializadas en hipertensión. Las clínicas especializadas en hipertensión prescribieron tres o más clases de fármacos antihipertensivos al 41.9% de los pacientes, en comparación con el 15.2% en las clínicas no especializadas. En la clínica especializada en hipertensión, los bloqueadores del receptor de angiotensina II fueron los más comúnmente prescritos (86.6%), seguidos de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (77.9%), los diuréticos tiazídicos (incluidos los similares a las tiazidas) (30.2%), los bloqueadores del receptor de mineralocorticoides (23.8%) y los bloqueadores beta y alfa-beta (10.5%). En conclusión, la proporción de pacientes con presión arterial controlada en el hogar fue excelente en la clínica especializada en hipertensión. Las prácticas de control de la hipertensión basadas en la presión arterial en el hogar, tal como se recomiendan en las directrices japonesas actuales, pueden ser la clave para lograr un control suficiente de la presión arterial.

Satoh, M., Metoki, H., Murakami, T. et al. Home blood pressure control and prescribing patterns of anti-hypertensive medications in a home blood pressure-based hypertension-specialized clinic in Japan: a sub-analysis of the Ohasama study. Hypertens Res 48, 26–36 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01954-7>

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como opción terapéutica para controlar la presión arterial asociada con el retraso en la velocidad de procesamiento cognitivo

El tratamiento antihipertensivo (TA) es esencial para prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la hipertensión. **Michel Ferreira Machado, Henrique Cotchi Simbo Muela, Valeria Aparecida Costa-Hong y colegas** compararon el rendimiento cognitivo (PC) entre voluntarios no hipertensos (NH) y pacientes hipertensos y evaluaron la correlación entre el PC y los fármacos antihipertensivos (AHD). Se constituyeron tres grupos: NH (n = 30) [grupo 1], hipertensos con presión arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg (n = 54) [grupo 2] e hipertensos con PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 (n = 31) [grupo 3]. Para analizar los dominios cognitivos, se aplicó una batería neuropsicológica y los valores brutos de desempeño en estas pruebas se transformaron en puntuaciones z. El dominio se consideró deteriorado si presentaba una puntuación z inferior a -1.5 DE. En comparación con el grupo 1, ambos grupos de hipertensos eran mayores (51 [± 12] años) y mostraron una peor PC en memoria episódica (p = 0.014), lenguaje (p = 0.003) y velocidad de procesamiento (PS) [p = 0.05]. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARAII) fueron los AHD más utilizados (46.3%, p = 0.01 [grupo 2] y 64.5%, p = 0.005 [grupo 3]) y mostraron correlaciones con la PS. Los modelos de regresión lineal revelaron una asociación negativa de la EP con el uso de IECA ($\beta = -0.230$, p = 0.004), pero no con el uso de ARA II ($\beta = 0.208$, p = 0.008). El efecto de la AT sobre la cognición parece ir más allá de la búsqueda de objetivos de presión arterial más bajos e incluye también el mecanismo de acción de la AHD sobre el cerebro, de modo que posiblemente se puedan lograr beneficios adicionales con simples adaptaciones en el régimen de tratamiento, en particular en pacientes sin deterioro cognitivo clínicamente manifiesto.

Ferreira Machado, M., Muela, H.C.S., Costa-Hong, V.A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a therapeutic option for controlling blood pressure associated with delayed cognitive processing speed. J Hum Hypertens 39, 15–21 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00965-8>

Análisis genómico de la miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco. Sean L. Zheng, Albert Henry, Douglas Cannie, Michael Lee, David Miller, Kathryn A. McGurk, Isabelle Bond, Xiao Xu, Hanane Issa, Catherine Francis y colegas reportan un estudio de asociación de todo el genoma y análisis de múltiples rasgos de DCM (14 256 casos) y tres rasgos del ventrículo izquierdo (36 203 participantes del Biobanco del Reino Unido). Identificaron 80 *loci* de riesgo genómico y priorizaron 62 genes efectores putativos, incluidos varios con asociaciones de variantes raras de DCM (MAP3K7, NEDD4L y SSPN). Mediante la transcriptómica de un solo núcleo, identificaron estados celulares, vías biológicas y comunicaciones intracelulares que impulsan la patogénesis. Demuestran que los puntajes poligénicos predicen la miocardiopatía dilatada en la población general y modifican la penetrancia en portadores de variantes raras de miocardiopatía dilatada. Estos hallazgos pueden orientar el diseño de estrategias de análisis genético que incorporen antecedentes poligénicos. También brindan información sobre la etiología molecular de la miocardiopatía dilatada, lo que puede facilitar el desarrollo de terapias dirigidas.

Zheng, S.L., Henry, A., Cannie, D. et al. *Genome-wide association analysis provides insights into the molecular etiology of dilated cardiomyopathy*. *Nat Genet* 56, 2646–2658 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01952-y>



euroesper
health

Enfermedades Metabólicas

Conductas de lactancia materna en mujeres con obesidad

La obesidad materna se asocia con una menor intención e inicio de la lactancia materna, así como con una duración más corta de la misma. **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** en representación del Consorcio UPBEAT realizaron un estudio 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/m², II: 35.0–39.9 kg/m², III: ≥40.0 kg/m²). 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 a las 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 las 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>

Efectos causales de la enfermedad del hígado graso no alcohólico materno sobre 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.

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 evidencia que respalda 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>

Manejo dietético y acceso al tratamiento para pacientes con síndrome de deficiencia de glucosa tipo 1

El síndrome de deficiencia de glutamato 1 (GLUT-1 DS) es una enfermedad rara causada por una mutación en el gen SLC2A1 que codifica la proteína transportadora de glucosa GLUT-1 DS. Actualmente, no existe una terapia farmacológica indicada para esta afección y la dieta cetogénica (DC) es el remedio más eficaz para tratarla. **Andrea Zovi, Carlo Cifani, Corrado Confalonieri, Ruggero Lasala, Michela Sabbatucci, Antonio Vitiello y Sauro Vittori** revisaron la literatura publicada que evaluó la efectividad de la KD en el manejo dietético del síndrome de deficiencia de GLUT-1, describiendo el estado del arte de la vía de tratamiento para pacientes con síndrome de deficiencia de GLUT-1 a la luz del marco regulatorio europeo actual dentro de los Servicios Nacionales de Salud. La búsqueda bibliográfica se realizó el 10 de septiembre de 2023 y se incluyeron todos los estudios realizados en humanos diagnosticados con síndrome de deficiencia de GLUT-1 y tratados con KD. Se han extraído un total de 156 artículos científicos. Aplicando los criterios de exclusión, 38 artículos han sido considerados elegibles. En 29 de los 38 estudios, el resultado principal para determinar la eficacia de la KD fue la medición del número de crisis epilépticas, demostrando que los pacientes tratados con KD experimentaron mejoras con una clara reducción en el número de ataques epilépticos. Actualmente, en la Unión Europea, solo un país proporciona el reembolso completo por parte del sistema nacional de salud para KD.

Aunque son cruciales para el tratamiento del síndrome de GLUT-1, según la normativa alimentaria actual, las KD no se evalúan en función de un resultado inequívoco de eficacia, sino únicamente en función de la seguridad. Por ello, es deseable realizar estudios clínicos en los próximos años basados en la determinación de la eficacia en poblaciones diana, también en vista de la comercialización de estos productos en el mercado europeo.

Zovi, A., Cifani, C., Confalonieri, C. et al. Dietary management and access to treatment for patients with glucose deficiency syndrome type 1: an overview review with focus on the European regulatory framework. Eur J Clin Nutr 78, 1058–1063 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41430-024-01490-0>

El nivel de ácido úrico sérico refleja la rigidez arterial en mujeres

Las diferencias de sexo en los niveles de ácido úrico sérico (AUS) y sus efectos variables sobre las propiedades cardiovasculares y no cardiovasculares a menudo complican la interpretación en áreas clínicas y de investigación relevantes. Existe un consenso de que la terapia para reducir el AUS debe implementarse en casos de niveles muy altos de AUS de acuerdo con las pautas pertinentes, independientemente del sexo. Por el contrario, una incidencia de hiperuricemia, definida como AUS 7.0 mg/dl, es menos común en mujeres porque sus niveles de AUS son más bajos que los de los hombres. En los entornos clínicos típicos, los niveles de SUA en la mayoría de las mujeres, especialmente en aquellas sin hiperuricemia definida, pueden no ser objeto de atención clínica. Esto puede deberse en parte a que no se entiende completamente el reflejo clínico de los niveles de SUA. Si un nivel normal de SUA tiene poca importancia clínica y simplemente refleja diferencias individuales, entonces tendría sentido suponer que hay poca necesidad de intervención en la SUA. Sin embargo, si estos valores reflejan cierta importancia o valor, los médicos considerarán la SUA de manera diferente, incluso si no están al nivel de la hiperuricemia, y veremos la SUA como un nuevo biomarcador.

En consecuencia, numerosos estudios han demostrado que un nivel elevado de SUA podría ser un factor de riesgo causal de progresión aterosclerótica, incluida la disfunción endotelial, el endurecimiento arterial y la formación de placa en una amplia gama de poblaciones de cohorte, posiblemente contribuyendo al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. A través de estos hallazgos, los médicos se han vuelto cada vez más conscientes de la necesidad de controlar la hiperuricemia para reducir el riesgo no solo de gota, sino también de aterosclerosis y eventos cardiovasculares. Sin embargo, rara vez se discute si los niveles de SUA que no cumplen los criterios de hiperuricemia necesitan ser abordados clínicamente, y la importancia clínica de dichos niveles de SUA en términos de diferencias de sexo aún no se entiende completamente.

Para abordar esta brecha de evidencia, Maruhashi et al publicaron recientemente un informe en el número actual de *Hypertension Research* que afirma que la SUA en mujeres, pero no en hombres, se asoció de forma independiente con una vasodilatación inducida por nitroglicerina (NID) deteriorada de la arteria braquial. Los autores midieron transversalmente la NID, que es indicativa de la función de la capa media arterial independiente del endotelio (músculo liso vascular), para la evaluación del riesgo cardiovascular y recopilaron información clínica y de laboratorio en sujetos (598 mujeres y 1008 hombres) con un amplio espectro de estado de riesgo cardiovascular en el Hospital Universitario de Hiroshima. Los hallazgos clave de su estudio fueron los siguientes: (i) Los niveles de SUA se asociaron negativamente con NID en mujeres, pero no en hombres, (ii) una función alterada de la capa media arterial (músculo liso vascular), definida como un NID de <8.4% para mujeres y <9.9% para hombres, fue más común con niveles elevados de SUA incluso después de ajustar por múltiples cofundadores en mujeres, pero no en hombres, (iii) esta asociación en mujeres no se vio afectada por la edad (<50 o ≥50 años), y (iv) el valor de corte óptimo de SUA para la disfunción de la capa media arterial (músculo liso vascular) en mujeres fue de 4.8 mg/dl. Sus hallazgos resaltan la importancia clínica de reconocer que los niveles elevados de SUA, incluso aquellos fuera del rango de hiperuricemia, pueden reflejar el grado de rigidez arterial en mujeres.

Este estudio es el primero en evaluar la asociación detallada entre los niveles de SUA y el marcador de rigidez arterial evaluado por NID mientras se consideran las diferencias basadas en el sexo. En un número anterior de *Hypertension Research*, Lina et al informaron que un nivel más alto de SUA se asoció longitudinalmente con una mayor rigidez arterial evaluada por la velocidad de la onda del pulso braquial-tobillo, otra prueba funcional vascular fisiológica para evaluar la rigidez arterial, en una población hipertensa china. Su estudio sugirió que un nivel elevado de SUA podría ser un factor de riesgo causal para el endurecimiento arterial en pacientes con hipertensión. Los hallazgos actuales de Maruhashi et al amplían potencialmente el conocimiento previo a una población más amplia y subrayan la diferencia de sexo en esta asociación.

Los niveles más bajos de SUA, especialmente aquellos por debajo del rango normal, se asociaron con mejores propiedades vasculares, como mejores funciones de la capa media y endotelial y formación

de placa, en sujetos femeninos que recibían tratamiento para la hipertensión, pero no en sujetos masculinos. El tema de investigación sobre la diferencia de sexo en la asociación entre los niveles de SUA y el estado funcional vascular aún está activo, y los hallazgos acumulados parecen ser generalmente consistentes en estudios individuales. Dada la asociación más fuerte entre los niveles de SUA y el estado de riesgo cardiovascular en mujeres que en hombres, los niveles de SUA en mujeres pueden desempeñar un papel en reflejar no solo la función vascular sino también el estado de riesgo cardiovascular integral. Aunque las razones precisas que explican las diferencias de sexo en estas asociaciones aún son inciertas, los niveles de SUA en mujeres podrían ser un marcador útil para implementar la estratificación del riesgo basada en el sexo y la medicina de precisión de las enfermedades cardiovasculares. Es importante destacar que dicho papel puede no limitarse necesariamente a niveles más altos de SUA, como en la hiperuricemia, como se demostró en un estudio de Maruhashi et al.

Por lo tanto, se sugirió la posibilidad de que los niveles de SUA puedan reflejar la rigidez arterial y el riesgo cardiovascular posterior más allá de la dinámica del ácido úrico en sí. Incluso cuando los niveles de SUA están por debajo de lo normal, el manejo clínico guiado por SUA de la insuficiencia vascular y el riesgo cardiovascular puede ser significativo, especialmente en mujeres. Sin embargo, no se ha llegado a ninguna conclusión sobre si el uso de medicamentos para reducir la SUA puede conducir a un mejor manejo y una mejora de la función vascular y los resultados. En el estudio de Maruhashi et al no se consideraron los efectos de los medicamentos de base en el punto final y no se evaluaron los resultados longitudinales, debido al diseño de su estudio. Por lo tanto, los lectores y los médicos deberían estar ansiosos por conocer las formas de manejar mejor los niveles de SUA en las mujeres. Aunque los estudios observacionales que examinan esta asociación generalmente podrían proporcionar una pregunta clínica importante que abordar, a menudo también se necesitan intervenciones prospectivas o estudios de implementación para explorar y establecer mejores estrategias clínicas.

Tanaka, A., Node, K. Serum uric acid level mirrors arterial stiffness in women: a window for her cardiovascular risk assessment?. Hypertens Res 48, 402–404 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41440-024-02012-y>

Efectos de la semaglutida sobre la seguridad y los resultados cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesidad

La semaglutida es un agonista del receptor de GLP-1 que proporciona una reducción de la hemoglobina glucosilada y del peso. **André Saad Cleto, João Matheus Schirlo, Mayara Beltrame, Victor Hugo Oliveira Gomes y colegas** evaluaron si el uso de semaglutida, en personas con sobrepeso u obesidad, reduce los riesgos cardiovasculares y los efectos adversos (EA).

Se encontraron inicialmente 3333 artículos, de los cuales se incluyeron 19 artículos. Una búsqueda adicional incluyó 19 estudios, totalizando 38 artículos. Los valores de riesgo relativo (RR) fueron significativos para la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), muerte por causas cardiovasculares, muerte por cualquier causa, revascularización coronaria e infarto de miocardio no fatal, con una diferencia entre los subgrupos ($p = 0.05$), a favor de la vía de administración subcutánea. El RR de accidente cerebrovascular fue 0.65 IC 95% 0.44–0.97 para pacientes con diabetes ($n = 2$; 6480 participantes; $I^2 = 0.66$). No hubo diferencias entre la frecuencia de estreñimiento y las vías de administración, así como entre las dosis de semaglutida oral. El RR de efectos adversos solo no fue significativo para la interrupción del tratamiento con semaglutida oral.

El uso de semaglutida redujo en un 76% la hospitalización por IC, en un 17% las muertes por causa cardiovascular, en un 21% las muertes por cualquier causa, en un 24% el infarto de miocardio no fatal, en un 24% la revascularización coronaria y en un 35% el accidente cerebrovascular (en pacientes con diabetes). El uso de semaglutida se asoció a un mayor riesgo relativo y frecuencia de la mayoría de los efectos adversos evaluados.

Cleto, A.S., Schirlo, J.M., Beltrame, M. et al. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes 49, 21–30 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01646-9>

Variantes raras del gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R) se asocian con la grasa abdominal y la resistencia a la insulina en jóvenes con obesidad

Las variantes raras del gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R) dan lugar a una forma grave de obesidad de aparición temprana; sin embargo, no está claro cómo estas variantes pueden afectar la distribución de la grasa abdominal, la acumulación de grasa intrahepática y las secuelas metabólicas relacionadas. **Brittany Galuppo, Prabhath Mannam, Jacopo Bonet, Bridget Pierpont y colegas** realizaron un análisis genético a ochocientos setenta y siete jóvenes (de 6 a 21 años) con sobrepeso u obesidad, reclutados en la Clínica de Obesidad Pediátrica de Yale en New Haven, Connecticut, para detectar variantes raras y funcionalmente dañinas (MAF < 0.01) en MC4R. Los participantes fueron asignados a un grupo con variante patógena o sin variante patógena y completaron una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) de 180 minutos en 10 puntos temporales y una resonancia magnética abdominal.

En comparación con el grupo sin variante patógena, el grupo con variante patógena mostró concentraciones de glucosa significativamente mayores (AUC_{tot}: 24.7 ± 1.22 g/dL × 180 min frente a 21.9 ± 1.41 g/dL × 180 min; p = 0.001), niveles de insulina (AUC_{tot}: 57.4 ± 11.5 mU/mL × 180 min frente a 35.5 ± 8.90 mU/mL × 180 min; p = 0.002) y una menor sensibilidad a la insulina (WBISI: 1.01 ± 0.137 vs. 1.85 ± 0.036; p = 0.0008) durante la SOG. El grupo con variante patógena también presentó mayor tejido adiposo visceral (TAV) (85.1 cm² ± 10.3 frente a 56.1 cm² ± 1.64; p = 0.003) y contenido de grasa intrahepática (% de grasa intrahepática) (19.4% ± 4.94 frente a 8.21% ± 0.495; p = 0.012) que el grupo sin variante patógena a pesar de que los dos grupos tenían puntuaciones z de IMC similares (p = 0.255), tejido adiposo subcutáneo (SAT) (p = 0.643) y grasa corporal total (p = 0.225).

Las variantes patogénicas en MC4R se asocian con un aumento de VAT, HFF% y resistencia a la insulina, independientemente del grado de obesidad en los jóvenes.

Galuppo, B., Mannam, P., Bonet, J. et al. Rare variants in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) are associated with abdominal fat and insulin resistance in youth with obesity. Int J Obes (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01706-0>

Fibrilación auricular posoperatoria tras cirugía cardíaca en pacientes con obesidad grave

La obesidad es un factor de riesgo independiente de fibrilación auricular posoperatoria (FAPO) tras una cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG). La FAPO en pacientes con obesidad grave (índice de masa corporal [IMC] ≥ 35 kg/m²) ha sido menos estudiada. Se desconoce si la circunferencia de la cintura (CC) mejora la predicción de la FAPO independientemente del IMC entre pacientes con obesidad grave.

Jeanne Roberge, Amélie Paquin, Paul Poirier, Sarah O'Connor, Pierre Voisine, Jean-Pierre Després y Marie-Eve Piché evaluaron el riesgo de fibrilación auricular primaria, el papel del perímetro de cintura en la predicción de fibrilación auricular primaria y las complicaciones posoperatorias después de una cirugía de revascularización coronaria en pacientes con obesidad grave.

La cohorte incluyó 7995 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (2006-2019). Se comparó el riesgo de fibrilación auricular primaria en las categorías de IMC y perímetro de cintura. En pacientes con obesidad grave, se evaluó la asociación de un aumento del perímetro de cintura con el riesgo de fibrilación auricular primaria.

763 (9.5%) pacientes tenían un IMC ≥ 35 kg/m². En este grupo, el IMC fue de 38.5 ± 3.6 kg/m² y el perímetro de cintura fue de 123.4 ± 10.8 cm. Más pacientes con obesidad severa desarrollaron fibrilación auricular posoperatoria en comparación con pacientes con un IMC normal (37 vs. 29%, RR: 1.52 [IC del 95%: 1.36-1.72], p < 0.01). Dentro de cada categoría de IMC, el riesgo de fibrilación auricular posoperatoria fue mayor por tercil creciente de CC (p < 0.05). Entre los pacientes con un IMC ≥ 35

kg/m², cada incremento de 10 cm en la CC se asoció con un mayor riesgo de fibrilación auricular posoperatoria (RR: 1.16 [IC del 95%: 1.08-1.24], p < 0.01). La fibrilación auricular posoperatoria en pacientes con obesidad severa se asoció con una mayor duración de la hospitalización.

La obesidad severa aumenta el riesgo de fibrilación auricular posoperatoria después de una cirugía de bypass aortocoronario. En este subgrupo, una CC elevada puede proporcionar un valor pronóstico adicional independientemente del IMC. Dado que la POAF se asocia con resultados adversos a largo plazo, la obesidad abdominal mediante la medición de la CC debe evaluarse y tratarse incluso en pacientes con obesidad grave.

Roberge, J., Paquin, A., Poirier, P. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery in severe obesity: the added value of waist circumference. Int J Obes (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41366-024-01707-z>

Adiposidad y demencia en China

La evidencia sobre la asociación dependiente de la edad entre la adiposidad y el riesgo de demencia en la población china no es clara. **Minrui Zeng, Yuntao Chen, Sophia Lobanov-Rostovsky, Yuyang Liu, Andrew Steptoe, Eric John Brunner y Jing Liao** estudiaron la asociación de la adiposidad en la madurez y la vejez con el riesgo posterior de demencia en adultos chinos y compararon las trayectorias de envejecimiento de la adiposidad entre aquellos con y sin demencia.

La demencia se determinó con base en baterías cognitivas y la Escala de Actividad de la Vida Diaria en el Estudio Longitudinal de Salud y Jubilación de China (CHARLS). La adiposidad se midió mediante el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC) y la relación cintura-altura (RCT). Se estimó la razón de riesgo (RR) de adiposidad para la demencia incidente por grupos de edad (es decir, 50-64 y ≥65). Las trayectorias de edad de las medidas de adiposidad se ajustaron utilizando un modelo de efectos mixtos en un diseño de casos y controles. Los términos de interacción de edad y demencia se incluyeron para examinar la diferencia entre casos y controles.

Se estimaron las razones de riesgo (RR) para la demencia incidente en dos grupos de edad (50-64 y ≥65) en 13 355 participantes. El IMC elevado en la mediana edad se asoció con la demencia incidente (RR (IC del 95%): sobrepeso 1.33 (1.03 a 1.73), obesidad 1.63 (1.17 a 2.28)). La obesidad abdominal en la mediana edad se asoció con la incidencia de demencia (WC 1.45 (1.15 a 1.84), WtHR 1.44 (1.08 a 1.94)), lo que representa ≤24.2% de los casos de demencia. Entre los participantes que desarrollaron demencia, las medidas de adiposidad fueron más altas en la mediana edad y disminuyeron más rápido con la edad, en comparación con los que permanecieron libres de demencia. La adiposidad en la vejez no se asoció con el riesgo de demencia.

La adiposidad en la mediana edad, pero no en la vejez, se asoció con la incidencia de demencia en China. Es probable que la pérdida de peso acelerada en la demencia prodrómica explique la evidencia mixta sobre la adiposidad y el riesgo de demencia en la población china. La rápida disminución de la adiposidad en la vejez puede ser una señal temprana. La reducción de la adiposidad en la mediana edad en la población puede mitigar la carga futura de demencia.

Zeng, M., Chen, Y., Lobanov-Rostovsky, S. et al. Adiposity and dementia among Chinese adults: longitudinal study in the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). Int J Obes (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01698-x>

Alteración de la materia gris en adultos jóvenes con obesidad

Existen pruebas abrumadoras que demuestran que la obesidad se asocia con redes funcionales cerebrales anormales.

Hui Xu, Cheng Xu y Jing Xu estudiaron a 243 adultos jóvenes con obesidad y 243 individuos delgados emparejados del conjunto de datos de la versión S1200 del Proyecto Conectoma Humano. Todos los participantes se sometieron a exploraciones de imágenes por resonancia magnética después de evaluaciones clínicas y neuropsicológicas. Las matrices de SCN se construyeron mediante *Brain Connectivity Toolbox* basándose tanto en CT como en CSA. Se adoptaron pruebas de permutación no paramétricas para examinar las diferencias grupales de estas matrices.

Los adultos jóvenes con obesidad mostraron un CSA más bajo de la corteza entorrinal izquierda, pero un CT más alto tanto de la corteza cingulada anterior rostral izquierda como del lóbulo parietal superior derecho, así como un CT más bajo del polo temporal izquierdo. Si bien en términos de medidas de red global, no hubo diferencias significativas entre grupos; en términos de medidas de red nodal, los adultos jóvenes con obesidad mostraron alteraciones en regiones cerebrales generalizadas, incluida la corteza cingulada posterior izquierda, el giro frontal superior bilateral, la corteza entorrinal izquierda y la ínsula derecha.

Los adultos jóvenes con obesidad mostraron medidas de red nodal anormales en regiones cerebrales generalizadas involucradas en la red neuronal por defecto, la red ejecutiva central y la red de prominencia. Estos hallazgos indican que los efectos adversos de la obesidad en los adultos jóvenes podrían estar asociados con la red triple alterada.

Xu, H., Xu, C. & Xu, J. *Altered gray matter structural covariance networks in young adults with obesity. Int J Obes* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01703-3>

Obesidad infantojuvenil e hipertensión incidente en la edad madura

Ruth G. St Fleur, Marian Tanofsky-Kraff, Jack A. Yanovski, Nicholas J. Horton, Laura Reich, Jorge E. Chavarro, Joel N. Hirschhorn, Hannah N. Ziobrowski y Alison E. Field investigaron si los fenotipos de obesidad infantil derivados empíricamente se asociaban de manera diferencial con el riesgo de hipertensión en la adultez joven y si estas asociaciones diferían según el sexo.

Los datos procedían de 11 404 participantes en el estudio *Growing Up Today*, un estudio de cohorte prospectivo en los EE. UU. establecido en 1996. Usaron una variable de fenotipo de obesidad infantil que se había derivado previamente de manera empírica mediante análisis de clases latentes. Los fenotipos de obesidad infantil incluyeron un fenotipo de pubertad temprana (solo mujeres), un fenotipo de madres obesas, un fenotipo de preocupación por el peso elevado y un fenotipo mixto. Los participantes sin sobrepeso ni obesidad en la infancia o la adolescencia fueron el grupo de referencia. Luego, utilizaron modelos de regresión logística con ecuaciones de estimación generalizadas para examinar las asociaciones de los fenotipos de obesidad infantil con la hipertensión incidente entre las edades de 20 y 35 años. Todos los análisis se estratificaron por sexo.

Entre las mujeres, las participantes en todos los fenotipos de obesidad infantil derivados empíricamente tenían más probabilidades que sus pares sin sobrepeso/obesidad infantil de desarrollar hipertensión en la adultez temprana (odds ratio (OR) del subtipo de pubertad temprana = 2.52; intervalo de confianza (IC) del 95% = 1.75; 3.62; subtipo de madres con obesidad (MO) OR = 2.98; IC del 95% = 1.93; 4.59; subtipo de preocupaciones por el peso elevado (WC) OR = 2.33; IC del 95% = 1.65; 3.28; subtipo mixto OR = 1.66; IC del 95% = 1.25; 2.20). Entre los varones, los fenotipos de obesidad infantil se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, aunque los varones en los fenotipos MO (OR = 2.65; IC del 95% = 1.82, 3.87) y WC (OR = 3.52; IC del 95% = 2.38, 5.20) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar hipertensión que el subtipo mixto (OR = 1.51; IC del 95% = 1.23, 1.86) ($p = 0.004$).

El riesgo de hipertensión incidente en la adultez joven varió según los fenotipos de obesidad infantil, así como según el sexo biológico. Si se replican, estos resultados pueden sugerir que una mayor vigilancia de fenotipos específicos de obesidad infantil podría ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo de hipertensión.

St Fleur, R.G., Tanofsky-Kraff, M., Yanovski, J.A. et al. Associations between phenotypes of childhood and adolescent obesity and incident hypertension in young adulthood. Int J Obes (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01700-6>

Estilo de vida saludable y prevalencia de obesidad en personas con alto riesgo poligénico

La obesidad y el sobrepeso, componentes fundamentales del síndrome metabólico, predisponen a las personas a enfermedades relacionadas con el estilo de vida. Sigue siendo incierto hasta qué punto la adopción de estilos de vida saludables puede reducir el riesgo de obesidad, incluso en aquellos con un alto riesgo genético. **Yoichi Sutoh, Tsuyoshi Hachiya, Yayoi Otsuka-Yamasaki, Shohei Komaki, Shiori Minabe, Hideki Ohmomo, Makoto Sasaki y Atsushi Shimizu** evaluaron hasta qué punto las modificaciones del estilo de vida pueden mejorar los resultados en individuos con una alta puntuación poligénica (PGS) para la obesidad. Cuantificaron el riesgo genético de obesidad utilizando PGS. En el estudio se emplearon cuatro conjuntos de datos de la cohorte comunitaria de *Tohoku Medical Megabank* (TMM CommCohort). Se utilizó un conjunto de datos (n = 9958) para seleccionar el mejor modelo para calcular el PGS. Los conjuntos de datos restantes (n total = 69 341) se utilizaron en un metanálisis para validar el modelo y evaluar los riesgos asociados. La razón de probabilidades (OR) para el riesgo de obesidad en las categorías intermedia (percentiles 11° a 90° en el conjunto de datos) y alta de PGS (91° a 100°) fue de 2,27 [intervalos de confianza del 95%: 2.12-2.44] y 4.83 [4.45-5.25], respectivamente, en comparación con la categoría de PGS baja (1° a 10°). El análisis de tendencias mostró que un aumento en la actividad física en el tiempo libre se asoció significativamente con un menor riesgo de obesidad en todas las categorías de riesgo genético, lo que representa un OR de 0.9 [0.87-0.94] incluso entre los individuos en la categoría de PGS alto. De manera similar, la ingesta de sodio mostró una asociación positiva con la obesidad en todas las categorías de riesgo genético, lo que arrojó un OR de 1.24 [1.17-1.31] en la categoría de PGS alto. El riesgo de obesidad se relacionó con la adopción de estilos de vida saludables, incluso en individuos con PGS alto. Estos resultados pueden proporcionar perspectivas para integrar los PGS en la medicina preventiva.

Sutoh, Y., Hachiya, T., Otsuka-Yamasaki, Y. et al. Healthy lifestyle practice correlates with decreased obesity prevalence in individuals with high polygenic risk: TMM CommCohort study. J Hum Genet 70, 9–15 (2025). <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01280-3>



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Genes de virulencia y resistencia a antibióticos en *Enterococcus faecalis* asociados con la estreptococosis

Enterococcus faecalis está asociado con una infección similar a la estreptococosis en peces. Se realizó un estudio de secuencia de genoma completo para investigar el factor de virulencia y los genes de resistencia a antibióticos en tres *E. faecalis* patógenos para peces. Se extrajo ADN genómico de tres cepas de *E. faecalis* aisladas de tilapia del Nilo infectada con estreptococosis (cepas BF1B1 y BFFF11) y sarpunti tailandés (cepa BFPS6). Las secuencias genómicas completas de estas tres cepas se realizaron utilizando un secuenciador MiSeq (Illumina, Inc.). Las tres cepas conservaron 69 factores de virulencia, como genes asociados con la protección contra el estrés oxidativo, la síntesis de la pared celular bacteriana, la toxina gelatinasa, múltiples genes asociados a la biopelícula y genes productores de cápsula. Además, se identificaron 39 genes de resistencia a antibióticos contra dieciséis grupos principales de antibióticos en las secuencias genómicas de las tres cepas. Los genes de resistencia a la tetraciclina, el antibiótico más utilizado, se encontraron solo en la cepa BFPS6, mientras que los genes de síntesis de bacteriocina se identificaron tanto en la cepa BFFF11 como en la BFPS6. El análisis filogenético reveló que las cepas BF1B1 y BFFF1 forman un grupo diferente al de BFPS6. Este es uno de los primeros estudios de secuenciación del genoma completo de *E. faecalis* patógeno de peces y revela nueva información sobre el factor de virulencia y los genes de resistencia a los antibióticos vinculados a la patogenicidad en peces.

Akter, T., Haque, M.N., Ehsan, R. et al. Virulence and antibiotic-resistance genes in *Enterococcus faecalis* associated with streptococosis disease in fish. *Sci Rep* 13, 1551 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25968-8>

Efectos adversos cardiovasculares de las terapias antivirales para COVID-19

Las terapias antivirales han hecho una contribución fundamental para mitigar los síntomas y los resultados clínicos de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), en la que un patógeno viral de ARN monocatenario, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causa lesiones multiorgánicas. Varios antivirales fueron ampliamente prescritos para tratar COVID-19, ya sea a través de la autorización de uso de emergencia (EUA) por parte de las agencias reguladoras gubernamentales (es decir, remdesivir, paxlovid, molnupiravir y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra SARS-CoV-2 - tixagevimab y cilgavimab), así como el uso reutilizado de los medicamentos antivirales o antipalúdicos existentes (por ejemplo, hidroxiclороquina, cloroquina e ivermectina). A pesar de su eficacia para mejorar los síntomas de COVID-19, también se informaron algunos efectos secundarios adversos de los antivirales durante la pandemia de COVID-19. **Eileen Chen y Lei Xi** analizaron los efectos adversos cardiovasculares causados por cada uno de los antivirales y muestran posibles mecanismos celulares subyacentes a los efectos adversos cardiovasculares de los medicamentos antivirales seleccionados, que deben considerarse cuidadosamente al evaluar los factores de riesgo en el manejo de pacientes con COVID-19 o enfermedades infecciosas similares. Es previsible que el desarrollo futuro de fármacos antivirales asistido por la plataforma de inteligencia artificial más nueva pueda mejorar la precisión para predecir las estructuras de las biomoléculas de los antivirales y, por lo tanto, mitigar sus adversidades cardiovasculares asociadas.

Chen, E., Xi, L. Cardiovascular adverse effects of antiviral therapies for COVID-19: Evidence and plausible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01382-w>

Tiazoplanomicina, un nuevo antibiótico peptídico tiazolílico del actinomiceto de hojarasca *Actinoplanes* sp.

Yasuhiro Takehana, Hideyuki Muramatsu, Masaki Hatano, Yoshimasa Ishizaki, Maya Umekita, Yuko Shibuya, Chigusa Hayashi, Tomoyuki Kimura, Toshifumi Takeuchi, Ken Shimuta, Ryuichi Sawa y Masayuki Igarashi reportan la identificación una nueva sustancia bioactiva a partir de una cepa de actinomiceto de hojarasca mediante la detección de la actividad antibacteriana contra *Neisseria gonorrhoeae*. El antibiótico tiazolil peptídico, denominado tiazoplanomicina, se aisló de los metabolitos secundarios de los actinomicetos de la hojarasca *Actinoplanes* sp. MM794L-181F6 mediante extracción con n-butanol, cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna Sephadex LH-20 y HPLC preparativa. La tiazoplanomicina se caracterizó mediante análisis de LC-HR-ESI-MS, RMN y rayos X, junto con el análisis de los productos de degradación y los derivados químicos, y se determinó que era un péptido tiazolílico macrocíclico múltiple similar a la nocatiacina. La tiazoplanomicina mostró una potente actividad antimicrobiana contra cepas gonocócicas, incluidas las resistentes a compuestos antigonocócicos conocidos como telitromicina, azitromicina y ceftriaxona, con valores de CMI que oscilaron entre 0.0312 y 0.125 µg ml/1. Hasta el momento, no se ha informado de una actividad antigonocócica de este tipo con el antibiótico peptídico tiazolílico similar a la nocatiacina. Al igual que otros antibióticos peptídicos tiazolílicos, la tiazoplanomicina también mostró una potente actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas con valores de CMI que oscilaron entre 0.0005 y 0.0156 µg ml/1, pero no mostró actividad antibacteriana contra *Escherichia coli*.

Takehana, Y., Muramatsu, H., Hatano, M. et al. Thiazoplanomicin, a new thiazolyl peptide antibiotic from the leaf-litter actinomycete Actinoplanes sp. MM794L-181F6. J Antibiot 78, 14–25 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41429-024-00783-7>

ME111: nuevo agente antifúngico para el tratamiento tópico de la onicomiosis

La onicomiosis es una enfermedad prevalente en muchas áreas del mundo, que afecta aproximadamente al 5.5% de la población mundial. Entre varios subtipos de onicomiosis, la onicomiosis distal-lateral-subungueal es la más común, y los agentes tópicos para la onicomiosis eficaces contra esta patogénesis requieren propiedades como una alta penetración en la uña y una baja afinidad por la queratina, el componente principal de la uña. Para desarrollar agentes antimicóticos nuevos y altamente efectivos con tales propiedades, **Naomi Takei-Masuda, Maiko Iida, Makoto Ohyama, Kaori Kaneda, Kenji Ueda y Yuji Tabata** establecieron un método eficiente de evaluación *ex vivo* utilizando cortes de pezuñas bovinas y uñas humanas, y luego usaron este método para analizar una biblioteca de compuestos interna. Usando esta estrategia, identificaron una estructura con un esqueleto de fenil-pirazol. En análisis posteriores, investigaron la relación estructura-actividad de este nuevo compuesto, lo que permitió la identificación del ME1111.

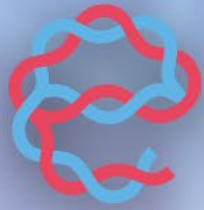
Takei-Masuda, N., Iida, M., Ohyama, M. et al. Structure-activity relationship studies of ME1111, a novel antifungal agent for topical treatment of onychomycosis. J Antibiot 78, 45–53 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41429-024-00789-1>

El virus de la influenza A durante el embarazo altera la inmunidad intestinal materna y el desarrollo cortical fetal

Los estudios epidemiológicos vinculan la exposición a infecciones virales durante el embarazo, incluida la infección por el virus de la influenza A (IAV), con una mayor incidencia de trastornos del desarrollo neurológico (NDD) en la descendencia. Los modelos de activación inmunitaria materna (MIA) que utilizan miméticos virales demuestran que la activación de las células T auxiliares intestinales maternas 17 (TH17), que producen la citocina efectora interleucina (IL)-17, conduce a un desarrollo cerebral fetal aberrante, como malformaciones neocorticales. La microglía fetal y los macrófagos asociados a la frontera (BAM) también sirven como mediadores celulares potenciales de

las anomalías corticales inducidas por MIA. Sin embargo, ni la vía de las células TH17 inducida por la inflamación ni los macrófagos residentes en el cerebro fetal se han examinado a fondo en modelos de infección viral viva durante el embarazo. **Ashley M. Otero, Meghan G. Connolly, Rafael J. Gonzalez-Ricon, Selena S. Wang, Jacob M. Allen y Adrienne M. Antonson** inocularon ratones preñados con dos dosis infecciosas de IAV y evaluaron las respuestas inmunes innatas y adaptativas máximas en la madre y el feto. Si bien la infección respiratoria por IAV provocó un acortamiento del colon materno dependiente de la dosis y una desregulación microbiana, no hubo un aumento de las células TH17 intestinales ni de IL-17. A nivel sistémico, el IAV provocó aumentos consistentes dependientes de la dosis y del tiempo en IL-6 e IFN- γ . Se observaron anomalías corticales fetales y cambios globales en las transcripciones cerebrales fetales en el grupo de IAV de dosis alta, pero no en el de dosis moderada. El perfil de la microglía fetal y los BAM reveló diferencias dependientes de la dosis y el tiempo en la cantidad de BAM meníngeos pero no del plexo coroideo, mientras que la cantidad de microglía y la capacidad proliferativa de las células Iba1⁺ se mantuvieron constantes. Los macrófagos residentes en el cerebro fetal aumentaron la expresión fagocítica de CD68, también de manera dependiente de la dosis y el tiempo. En conjunto, estos hallazgos indican que ciertas características de la MIA se conservan entre los modelos de virus miméticos y vivos, mientras que otras no. En general, los autores proporcionan evidencia consistente de un umbral de gravedad de la infección para la inflamación materna posterior y las anomalías corticales fetales, lo que recapitula una característica clave de los datos epidemiológicos y subraya aún más la importancia de usar patógenos vivos en el modelado de NDD para evaluar mejor la respuesta inmunitaria completa y mejorar la traducción a la clínica.

Otero, A.M., Connolly, M.G., Gonzalez-Ricon, R.J. et al. Influenza A virus during pregnancy disrupts maternal intestinal immunity and fetal cortical development in a dose- and time-dependent manner. Mol Psychiatry 30, 13–28 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02648-9>



euroespes
health



Genómica

Análisis genético de alta resolución de deleciones completas del gen APC

La poliposis adenomatosa familiar (FAP) es un síndrome autosómico dominante causado por variantes de la línea germinal en el gen APC, que conduce al desarrollo de numerosos pólipos colorrectales y aumenta significativamente el riesgo de cáncer colorrectal. El diagnóstico se realiza generalmente mediante colonoscopia, y las pruebas genéticas pueden ayudar en la vigilancia del paciente y la identificación de portadores. Los avances recientes incluyen el uso de hibridación genómica comparativa de matriz de genoma completo (a-CGH), que proporciona una mejor resolución de los desequilibrios genéticos. **Hiroki Tanabe, Yasuyuki Koshizuka, Kazuyuki Tanaka, Kenji Takahashi, Masami Ijiri y Keitaro Takahashi** exploraron las características específicas de los pacientes con FAP con deleciones completas del gen APC utilizando a-CGH de alta resolución y compararon las características de los pacientes. Se identificaron dos pacientes con poliposis con deleciones completas del gen APC, y los tamaños genéticos perdidos variaron de 0.3 a 1.1 Mb. Las anomalías nerviosas fueron un síntoma característico en un paciente con una pérdida de 1.1 Mb. Un paciente con una pérdida de aproximadamente 0.3 Mb, que incluía todo el gen APC, presentó un fenotipo de poliposis sin discapacidad intelectual. La comparación de pérdidas genéticas, con o sin discapacidad intelectual, reveló 7 cambios genéticos. En consecuencia, EPB41L4A es un gen candidato asociado con el fenotipo neurogénico.

Pt 1



Pt 2



Tanabe, H., Koshizuka, Y., Tanaka, K. et al. High-resolution genetic analysis of whole APC gene deletions: a report of two cases and patient characteristics. *Hum Genome Var* 11, 46 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41439-024-00301-z>

Nuevas pautas genómicas para síndromes raros

Muchos médicos se encontrarán con una determinada enfermedad rara solo unas pocas veces en su carrera. Esto hace que las pautas de manejo sean aún más importantes, ya que la experiencia clínica personal no puede guiar la atención clínica. **Alisdair McNeill** repasa pautas recientemente publicadas en el *European Journal of Human Genetics*. ERN Genturis proporciona 2 pautas para síndromes de cáncer raros. La pauta para Birt-Hogg-Dube define escenarios clínicos en los que se debe considerar la prueba del gen *FLCN*, incluidos carcinomas renales, manifestaciones cutáneas y neumotórax. También se proporcionan pautas para la vigilancia del cáncer renal. ERN Genturis también proporciona pautas sobre la deficiencia de reparación de desajustes constitucionales. La pauta identifica escenarios en los que se debe considerar la prueba genética para este síndrome de predisposición al cáncer raro y recomendaciones de vigilancia del cáncer. Las pruebas genómicas son fundamentales para el diagnóstico de muchos síndromes de predisposición al cáncer. Fortunato et al

informan que muchas variantes de significado incierto en los genes de predisposición al cáncer de mama podrían reclasificarse como clínicamente accionables si se practica la reclasificación de variantes. La ascendencia juega un papel clave en el espectro de variantes genéticas causales encontradas en escenarios clínicos determinados. Kerr et al informan de 2 variantes *BRCA* altamente prevalentes en los isleños de Orkney y Shetland.

También se caracterizan nuevas causas genéticas de enfermedades raras. Mol et al identifican a más personas con fenotipos de tejido conectivo y variantes del gen *EFEMP1*. La presentación clínica fue notable por el hábito corporal marfanoide y múltiples hernias. Braddock et al informan de variantes autosómicas dominantes sin sentido en *SPARCL1* como una nueva causa de distrofia corneal. Se sabe que *SPARCL1* regula la decorina, que es una causa genética validada de distrofia corneal. Karimi et al definen el espectro clínico de DEGCAGS (síndrome de retraso del desarrollo con anomalías gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarias y esqueléticas), que ayudará al reconocimiento clínico y publicará una epifirma diagnóstica. Un breve informe también confirma la asociación de las variantes de *SOX11* con el hipogonadismo hipogonadotrópico. El autismo es generalmente una afección multifactorial, pero existen causas monogénicas. Mediante el análisis del exoma y de microarrays, Miyake et al identificaron una causa monogénica en el 16% de las personas con autismo. Algunas afecciones genéticas raras son tratables. Charpié et al proporcionan evidencia de que la terapia con bifosfonatos puede reducir el riesgo de fractura en formas raras de osteogénesis imperfecta.

Analizar los beneficios y las limitaciones de las pruebas genómicas es crucial antes de que las personas se sometan a pruebas de diagnóstico. Tradicionalmente, el asesoramiento y las pruebas genéticas se realizaban en clínicas de genética especializadas. Los sistemas de atención médica modernos están eliminando este límite e "integrando" las pruebas genómicas en clínicas no especializadas. Do et al informan sobre un estudio de las opiniones de los asesores genéticos sobre la incorporación de las pruebas genómicas. Los asesores genéticos desempeñan un papel crucial en el apoyo a las familias con enfermedades raras. Wilsnack et al informan sobre un estudio de métodos mixtos sobre las necesidades de apoyo de las familias afectadas por trastornos de la biología de los telómeros, que destaca las áreas de enfoque para la atención clínica.

McNeill, A. *New guidelines for rare cancer syndromes. Eur J Hum Genet* 32, 1517 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01735-3>

Variantes del gen *C19orf12* que causan neurodegeneración asociada a la proteína de membrana mitocondrial

La neurodegeneración asociada a la proteína de membrana mitocondrial (MPAN) es un trastorno neurodegenerativo poco frecuente que se caracteriza por paraplejía espástica, parkinsonismo y síntomas psiquiátricos y/o conductuales causados por variantes en el gen que codifica el marco de lectura abierto 12 del cromosoma 19 (*C19orf12*). **Riyanka Kumari, Vikram V. Holla, Neeharika Sriram, Nitish Kamble y colegas** presentan siete pacientes de seis familias no relacionadas con investigaciones clínicas, radiológicas y genéticas detalladas. Los pacientes con inicio en la infancia presentaron predominantemente un fenotipo atáxico espástico con atrofia óptica, mientras que los pacientes con inicio en la edad adulta presentaron síntomas cognitivos, conductuales y parkinsonianos. Se observó discinesia coreiforme inducida por levodopa en un paciente que mostró una respuesta a la levodopa. La resonancia magnética cerebral mostró mineralización en todos los pacientes y atrofia cerebelosa en un paciente. El "signo de división del palido" se encontró en dos pacientes y se observó mineralización adicional del caudado y el putamen en dos pacientes. La secuenciación del exoma identificó seis variantes en el gen *C19orf12*, incluidas dos variantes novedosas del sitio de empalme, cuatro variantes sin sentido informadas previamente. Se realizó un análisis de transcripción mediante RT-PCR seguido de secuenciación de Sanger en una variante del sitio de empalme (c.194-2delA) para comprender el defecto de empalme y sus consecuencias. Este análisis confirmó el defecto de empalme y el uso de un sitio de empalme críptico alternativo en la región exónica corriente abajo. Las variantes identificadas en este estudio amplían el espectro del conocimiento clínico y genético sobre los pacientes con MPAN, destacando la importancia de las pruebas genéticas en el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno.

Kumari, R., Holla, V.V., Sriram, N. et al. *C19orf12 gene variants causing mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). Eur J Hum Genet* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01778-6>

Asociación de nuevas variantes del gen *ERLIN2* con paraplejía espástica hereditaria

Se detectaron dos variantes de *ERLIN2* (NM_007175.8:c.660delA y NM_007175.8:c.869C>T) en un paciente español con paraplejía espástica hereditaria mediante secuenciación de exoma completo y selección de variantes patogénicas basada en software. El análisis de segregación reveló que los dos hermanos afectados del paciente portaban ambas variantes, mientras que sus hijos, portadores de una sola variante, eran asintomáticos, lo que indica la naturaleza autosómica recesiva de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que las variantes identificadas pueden clasificarse como patogénicas cuando están presentes como variantes heterocigóticas compuestas.

La paraplejía espástica hereditaria (HSP) es uno de los trastornos neurológicos más heterogéneos, con debilidad y espasticidad de las extremidades inferiores como manifestaciones predominantes. Sin embargo, los pacientes con PHH pueden presentar una alta variabilidad en el grado de gravedad, la edad de aparición de los síntomas y la progresión. La HSP también tiene un amplio trasfondo genético, con 84 *loci* y 67 genes causantes identificados para la PHH hasta la fecha.

Las variantes del gen *ERLIN2* (proteína asociada a la balsa lipídica del retículo endoplásmico 2) se han identificado como causa de la paraplejía espástica tipo 18 (SPG18, OMIM 611225), que puede heredarse tanto en forma autosómica recesiva como autosómica dominante. La forma autosómica recesiva se caracteriza generalmente por la aparición de paraplejía espástica progresiva en la primera infancia, lo que resulta en discapacidad motora. Los individuos afectados muestran un endurecimiento progresivo de las extremidades inferiores y superiores, pero también pueden presentar convulsiones, contracturas articulares múltiples, problemas del habla, discapacidad intelectual y disfunción motora. Por otro lado, la herencia dominante suele conducir a una forma pura de HSP, con manifestaciones limitadas a síntomas neuromotores.

R. Bermejo Ramírez, N. Villena Gascó, L. Ruiz Palmero, G. A. Ribes Bueno, E. S. Yamanaka, J. Piqueras Flores, J. M. Flores Barragán, E. Buces González y J. D. Arroyo Andújar describen dos variantes de *ERLIN2* identificadas en una familia española afectada por HSP autosómica recesiva. El caso índice es un varón español de 61 años diagnosticado de HSP que comenzó a presentar síntomas neuromusculares a los 25 años. Presentaba pie zambo, espasticidad en miembros inferiores, hipertensión y una marcha progresivamente afectada. En la actualidad, el paciente es funcionalmente dependiente para realizar tareas diarias, requiere una silla de ruedas para su locomoción y sufre un deterioro del control de esfínteres. También se le ha diagnosticado una miocardiopatía dilatada no isquémica con disfunción sistólica moderada del ventrículo izquierdo. La taquicardia ventricular monomórfica sostenida a los 32 años requirió la implantación de un desfibrilador automático. Debido a este dispositivo, no fue posible realizar resonancias magnéticas (RM). No se detectaron marcadores genéticos relacionados con la miocardiopatía dilatada en un panel de 112 genes. El paciente tiene dos hermanos, un hombre y una mujer, que también fueron diagnosticados de HSP y presentaron síntomas neuromotores similares en miembros inferiores. Sus padres no fueron estudiados, pero no presentaron síntomas de HSP.

El hermano del paciente tenía 64 años, comenzó los síntomas a los 28 años y podía caminar con ayuda de muletas. La resonancia magnética lumbar reveló una discopatía de L3 a S1, con extrusión discal posterior derecha a nivel de L5-S1, que afectaba la raíz nerviosa S1 en el receso foraminal ipsilateral. Además, este paciente fue diagnosticado de cardiopatía isquémica sin angina con enfermedad de un vaso y fracción de eyección del ventrículo izquierdo moderadamente deprimida. Se le implantó un stent farmacológico en la arteria circunfleja debido a un infarto de miocardio con elevación del segmento ST a los 56 años.

La hermana del paciente, de 60 años, presentó los primeros síntomas a los 22 años y actualmente requiere una silla de ruedas para deambular. También fue diagnosticada de síndrome del túnel carpiano bilateral leve y cefalea tensional crónica, sin patologías cardíacas. No se detectaron anomalías mediante resonancia magnética cerebral, aparte de hiperintensidades difusas de naturaleza inespecífica en la sustancia blanca y un quiste de fisura coroidea que mostraba

características de señal similares a las del líquido cefalorraquídeo. Se detectaron hernias discales cervicales (C5-C6) y lumbares (L5-S1) mediante resonancia magnética lumbar.

Las variantes patógenas candidatas se detectaron mediante secuenciación completa del exoma y se seleccionaron después del filtrado del software con BioVisor© NGS (Progenie Molecular, Valencia, España). Se realizó una secuenciación de Sanger para confirmar las mutaciones y detectar las variantes en los miembros de la familia utilizados en el análisis de segregación posterior. Se incluyó en el estudio a un total de ocho miembros de la familia: los 3 hermanos y sus descendientes no afectados.

Mediante la secuenciación del exoma y la posterior selección de variantes, se identificaron dos variantes presentes en heterocigosidad compuesta en el gen *ERLIN2*; se sospechó que estas variantes causaban los hallazgos clínicos en esta familia. La primera variante es una variante de cambio de marco de lectura ubicada en el exón 10, NM_007175.8:c.660delA, y la segunda variante es una variante de cambio de sentido ubicada en el exón 12, NM_007175.8:c.869C>T (rs759417913). Hasta la fecha, ninguna de estas variantes se ha asociado con HSP.

Bermejo Ramírez, R., Villena Gascó, N., Ruiz Palmero, L. et al. Association of novel ERLIN2 gene variants with hereditary spastic paraplegia. Hum Genome Var 12, 3 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41439-024-00305-9>

Miocardiopatía con una variante heterocigótica DSG2 p.Arg119Ter

DSG2, que codifica la desmogleína-2, es uno de los genes causantes de la miocardiopatía arritmogénica. Se identificó una variante homocigótica *DSG2* p.Arg119Ter de stop-gain en un paciente con miocardiopatía de inicio juvenil e insuficiencia cardíaca biventricular avanzada. Sin embargo, la significación patológica y la prevalencia de la variante heterocigótica *DSG2* p.Arg119Ter siguen siendo inciertas. **Takuya Sumida, Shou Ogawa, Shuichiro Higo, Yuki Kuramoto, Ryo Eto, Yoshihiko Ikeda y colegas** identificaron cuatro pacientes no relacionados con miocardiopatía con variantes heterocigotas *DSG2* p.Arg119Ter entre 808 pacientes con miocardiopatía no isquémica; la frecuencia de alelos fue de 0.0037, que es más de 50 veces mayor que la notificada en la población japonesa general. A estos pacientes se les diagnosticó clínicamente una arritmia ventricular derecha miocardiopatía dilatada (Pt-1), miocardiopatía dilatada (DCM) después de la cirugía de cierre del defecto del tabique ventricular (Pt-2), DCM (Pt-3) y miocardiopatía hipertrófica terminal (Pt-4). Los pacientes también mostraron una reducción de la presión ventricular izquierda, función contráctil y cursos clínicos variables. El análisis genético identificó variantes causales adicionales posibles, *DSG2* p.Arg292Cys en Pt-1 y *BAG3* p.His166SerfsTer6 en Pt-3. El análisis inmunohistoquímico de muestras de biopsia endomiocárdica reveló que la expresión no solo de desmogleína-2 sino también de desmoplaquina estaba marcadamente reducida. La microscopía electrónica reveló desmosomas pálidos y fragmentados y espacios ensanchados entre los discos intercalados en el miocardio. Una prueba de microfuerza con cardiomiocitos humanos diferenciados a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM) demostró una contractilidad reducida en las iPSC-CM que portaban una variante truncada heterocigótica en *DSG2*. Los datos sugieren que la variante *DSG2* p.Arg119Ter está oculta en pacientes con miocardiopatía con insuficiencia cardíaca, y el deterioro de los desmosomas puede ser un factor exacerbante latente de la disfunción contráctil y la progresión de la enfermedad.

Sumida, T., Ogawa, S., Higo, S. et al. Four cardiomyopathy patients with a heterozygous DSG2 p.Arg119Ter variant. Hum Genome Var 11, 47 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41439-024-00304-w>

Genotipos y fenotipos de pacientes con neurofibromatosis tipo 1 en Japón

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluido un mayor riesgo de desarrollo de tumores e hipertensión. Los datos completos sobre las correlaciones genotipo-fenotipo en pacientes con NF1 son limitados. **Mashu Futagawa, Tetsuya Okazaki, Eiji Nakata, Chika Fukano, Risa Osumi, Fumino Kato, Yusaku Urakawa, Hideki Yamamoto, Toshifumi Ozaki y Akira Hirasawa** analizaron las características genéticas y clínicas detalladas de la NF1 en una cohorte de tumores hereditarios. Realizaron ensayos de secuenciación y número de copias en un laboratorio clínico y analizaron los datos clínicos de 44 pacientes con sospecha de NF1. Se detectaron variantes patógenas de la línea germinal en 36 pacientes (81.8%), y el 20.7% de las variantes eran nuevas. Cabe destacar que el 40.0% de los pacientes adultos presentaron neoplasias malignas; el cáncer de mama femenino se produjo en el 20.0% de los pacientes, lo que fue una tasa más alta que la informada anteriormente. Se observó hipertensión en el 30.6% de los pacientes adultos, un paciente experimentó muerte súbita y otro desarrolló feocromocitoma. Tres pacientes con grandes deleciones en NF1 exhibieron manifestaciones cutáneas, esqueléticas y neurológicas prominentes. Estos resultados resaltan la importancia de la vigilancia regular, en particular para los pacientes con neoplasias malignas e hipertensión. Estos hallazgos brindan información valiosa para el asesoramiento genético y el manejo clínico, destacando los múltiples riesgos para la salud asociados con la NF1 y la necesidad de una atención integral y multidisciplinaria.

Futagawa, M., Okazaki, T., Nakata, E. et al. Genotypes and phenotypes of neurofibromatosis type 1 patients in Japan: A Hereditary Tumor Cohort Study. Hum Genome Var 11, 42 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41439-024-00299-4>

Mutaciones en el gen *ATP7B* y prevalencia de enfermedad de Wilson en la población tailandesa

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno metabólico poco común causado por variaciones en el gen *ATP7B*. Por lo general, se manifiesta con síntomas hepáticos, neurológicos y psiquiátricos debido a la acumulación excesiva de cobre. La prevalencia de la EW y sus variantes comunes difieren entre las poblaciones. **Paravee Own-eium, Donniphat Dejsuphong, Prin Vathesatogkit, Piyamitr Sritara, Thanyachai Sura, Wichai Aekplakorn, Bhoom Suktitipat y Jakris Eu-ahsunthornwattana** examinaron estos aspectos de la EW dentro de la población tailandesa, donde la información ha sido limitada. Revisaron ClinVar y la base de datos de mutaciones de la enfermedad de Wilson, organizando las variantes clasificadas como patógenas o probablemente patógenas en una o ambas bases de datos como listas “relajadas” y “estrictas”. Las frecuencias de los alelos se estimaron a partir de los datos de la matriz de genotipado (*Asian Screening Array: ASA*; Illumina Corp, CA) de 6291 sujetos tailandeses, que también se sometieron a imputación de genotipo. La prevalencia de la enfermedad de Wilson en la población tailandesa se estimó asumiendo el equilibrio de Hardy-Weinberg. La lista estricta arrojó una prevalencia de 1/24 128 (frecuencia de portadores = 1/78), mientras que la lista relajada arrojó una prevalencia de 1/9971 (frecuencia de portadores = 1/50). Las variantes de WD más comunes en sujetos tailandeses fueron c.2333 G > T, c.3443 T > C y c.813 C > A de la lista estricta, y c.3316 G > A y c.2605 G > A de la lista relajada. El chip ASA cubrió aproximadamente el 59 y el 24% de las variantes de WD de las listas estricta y relajada, respectivamente. Según la prevalencia estimada, actualmente no se requiere un programa de detección de portadores de WD en Tailandia. Sin embargo, a medida que los servicios de genotipificación se vuelvan más asequibles y accesibles, un programa de este tipo facilitaría la identificación temprana, el tratamiento y la prevención de la WD.

*Own-eium, P., Dejsuphong, D., Vathesatogkit, P. et al. Investigating common mutations in *ATP7B* gene and the prevalence of Wilson's disease in the Thai population using population-based genome-wide datasets. J Hum Genet 70, 17–24 (2025). <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01292-z>*

Perfil genómico del cáncer en Japón

Saki Shimada, Takahiro Yamada, Akari Minamoto, Manami Matsukawa, Ichiro Yabe, Hiroshi Tada y colegas estudiaron el estado de la divulgación de los hallazgos secundarios (FE) en el perfil genómico integral (CGP) en 2020. La situación ha cambiado: aumento en la cantidad de hospitales que brindan CGP, una actualización del Perfil Genómico Tumoral Integral: Materiales para revisión de Hallazgos Secundarios (CTGPMRSF) y la adición de una prueba de biopsia líquida, FoundationOne® Liquid CDx (F1L). Además, la situación real no estaba clara porque la encuesta de 2020 no incluyó a todos los hospitales designados y cooperativos. En este estudio, los autores realizaron una encuesta a todos los hospitales designados-centrales, designados y cooperativos para identificar el estado actual y los desafíos relacionados con los hallazgos secundarios en el CGP en 2022. Un total del 82.1% de los hospitales respondió y el 77.7% de la respuesta fue de hospitales cooperativos. Aproximadamente el 80% de los hospitales utilizaron CTGPMRSF. Las tasas de divulgación de hallazgos secundarios, implementación de pruebas confirmatorias y confirmación de hallazgos secundarios fueron del 12.4%, 31.6% y 46.6% para FoundationOne® CDx (F1CDx), respectivamente, y del 6.8%, 31.8% y 70.7% para F1L, respectivamente. La tasa de implementación de la prueba confirmatoria fue sustancialmente mayor en los hospitales con expertos en genética y en los hospitales que podían realizar pruebas confirmatorias el mismo día. Esta encuesta proporciona información sobre cómo se maneja la SF en Japón. El porcentaje de casos que conducen a pruebas confirmatorias ha aumentado gradualmente, aunque persisten desafíos como las limitaciones de la cobertura de seguros y la comprensión variada de la SF entre los pacientes y los proveedores de atención médica. Con el uso creciente del análisis del genoma completo, estos hallazgos proporcionarán información valiosa para establecer un sistema eficaz de divulgación de la SF.

Shimada, S., Yamada, T., Minamoto, A. et al. Nationwide survey of the secondary findings in cancer genomic profiling: survey including liquid biopsy. J Hum Genet 70, 33–40 (2025). <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01294-x>

Las variantes bialélicas sin sentido de *CEP55* causan el síndrome MARCH prenatal

CEP55 codifica la proteína centrosomal de 55 kDa, que desempeña un papel crucial en la mitosis, particularmente en la citocinesis. Las variantes bialélicas del gen *CEP55* causan el síndrome MARCH (neuronas multinucleadas, anhidramnios, displasia renal, hipoplasia cerebelosa e hidranencefalia). **Li Fu, Yuka Yamamoto, Rie Seyama, Nana Matsuzawa, Mariko Nagaoka, Takashi Yao, Keisuke Hamada y colegas** describen una familia japonesa con dos hermanos afectados que presentan nuevas variantes heterocigóticas del gen *CEP55*, NM_001127182: c.[1357 C > T]; [1358 G > A] p.[(Arg453Cys)];[(Arg453His)]. Ambos se presentaron clínicamente con el síndrome letal típico de MARCH. Aunque anteriormente se ha informado de una combinación de variantes sin sentido, este es el primer informe de una variante sin sentido bialélica del *CEP55*. Estas variantes afectaron bialélicamente al mismo aminoácido, Arg453, en los últimos 40 aminoácidos del *CEP55*. Estos residuos son importantes desde el punto de vista funcional para la localización de *CEP55* en el cuerpo medio durante la división celular y pueden estar asociados a resultados clínicos graves. Se necesitan más casos de variantes patógenas de *CEP55* para establecer la correlación genotipo-fenotipo.

Fu, L., Yamamoto, Y., Seyama, R. et al. Biallelic missense CEP55 variants cause prenatal MARCH syndrome. J Hum Genet 70, 63–66 (2025). <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01298-7>

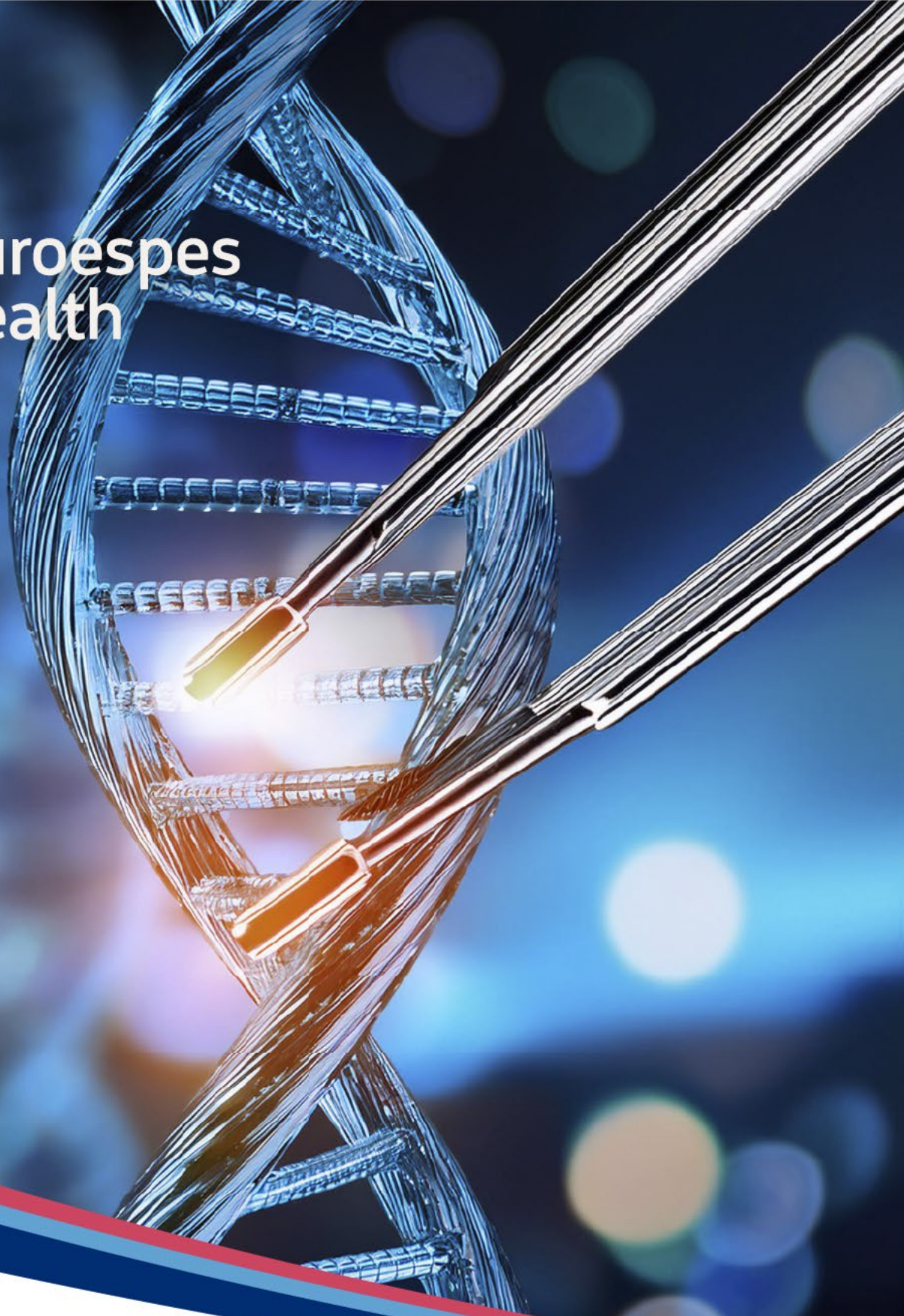
La mutagénesis CRISPR profunda caracteriza la diversidad funcional de las mutaciones de *TP53*

El panorama mutacional de *TP53*, un supresor tumoral mutado en aproximadamente la mitad de todos los cánceres, incluye más de 2000 mutaciones conocidas, muchas de las cuales son mutaciones sin sentido. Para aprovechar al máximo el estado de mutación de *TP53* para la medicina personalizada, es esencial una comprensión profunda de la diversidad funcional de estas mutaciones. **Julianne S. Funk, Maria Klimovich, Daniel Drangenstein, Ole Pielhoop, Pascal Hunold, Anna Borowek, Maxim Noeparast, Evangelos Pavlakis, Michelle Neumann** y un amplio grupo de **colegas** realizaron un escaneo mutacional profundo utilizando edición genómica de saturación con reparación dirigida por homología mediada por CRISPR para diseñar 9225 variantes de *TP53* en células cancerosas. Este enfoque de alta resolución, que cubre el 94.5% de todas las mutaciones sin sentido de *TP53* asociadas al cáncer, trazó un mapa preciso del impacto de las mutaciones individuales en la aptitud de las células tumorales, superando los estudios previos de escaneo mutacional profundo en la distinción entre variantes benignas y patógenas. Estos resultados revelaron incluso fenotipos de pérdida de función sutiles e identificaron mutantes prometedores para la reactivación farmacológica. Además, descubrieron los roles de las alteraciones de empalme y la descomposición del ARN mensajero mediada por sin sentido en la disfunción de *TP53* impulsada por mutaciones. Estos hallazgos subrayan el poder de la edición genómica de saturación para avanzar en la interpretación clínica de las variantes de *TP53* para el asesoramiento genético y la terapia personalizada contra el cáncer.

Funk, J.S., Klimovich, M., Drangenstein, D. et al. Deep CRISPR mutagenesis characterizes the functional diversity of TP53 mutations. Nat Genet (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02039-4>



euroesper
health



Terapia génica

Acuerdos para terapias celulares y genéticas

Los acuerdos y la financiación para las empresas de terapia celular y genética han sido moderados en el último año en comparación con los picos recientes, pero las tecnologías emergentes que están haciendo avanzar los tratamientos para las enfermedades autoinmunes y la ingeniería *in vivo* podrían revitalizar el campo.

A finales del año pasado, el campo de la terapia celular y genética estaba en su apogeo tras la aprobación histórica de la primera terapia de edición genómica, Casgevy (exagamglogene autotemcel), que fue desarrollada por CRISPR Therapeutics y Vertex Pharmaceuticals para la anemia de células falciformes y la beta-talasemia. Aunque el potencial de la edición genómica ha seguido atrayendo a los negociadores, como lo ilustra la reciente asociación multimillonaria entre Prime Medicine y Bristol Myers Squibb para desarrollar terapias de células T, la inversión general a través de acuerdos y financiación de riesgo en el campo ha disminuido en 2024 desde los máximos de 2021 y 2022. En parte, esto refleja algunos de los desafíos que enfrenta el sector en aspectos como la fabricación y el acceso a nuevas terapias, a pesar de su impresionante eficacia. Por ejemplo, recién en el tercer trimestre de 2024 Vertex informó sobre los ingresos por las primeras infusiones de Casgevy a pacientes.

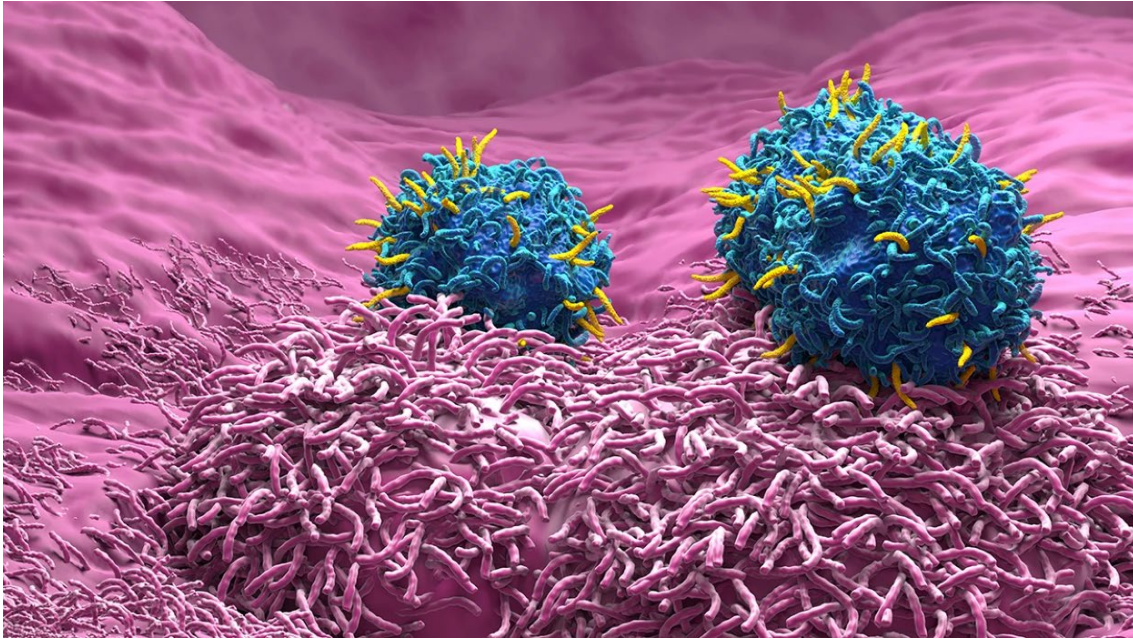
Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) que agotan las células B han demostrado resultados transformadores para algunos pacientes con cánceres de la sangre, lo que llevó a siete aprobaciones de productos por la FDA desde 2017, éxitos que desempeñaron un papel importante en el aumento de la inversión en el campo. Sin embargo, hasta ahora ha resultado difícil ampliar la aplicación de las terapias de células T CAR a los tumores sólidos. Sin embargo, en los últimos 2 años, ha surgido una nueva frontera para las terapias de células T diseñadas: la autoinmunidad, luego de los notables resultados en un ensayo inicial en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en 2022. Esto ha llevado al surgimiento de un grupo de empresas enfocadas en el desarrollo de terapias de células T CAR para enfermedades autoinmunes. Un ejemplo de ello es Kyverna, que recaudó casi 367 millones de dólares en una oferta pública inicial ampliada en el Nasdaq en febrero de este año. Su principal candidato, KYV-101, que agota las células B al dirigirse al antígeno CD19 de los linfocitos B, se encuentra en ensayos de fase 2 para la esclerosis múltiple y la miastenia gravis, y en ensayos de fase 1-2 para el LES y la esclerosis sistémica. Otra empresa líder en terapias con células T CAR, Cartesian Therapeutics, entró en el Nasdaq a través de una fusión inversa con Selecta Biosciences en noviembre de 2023. En ese momento, la empresa tenía más de 110 millones de dólares en efectivo para avanzar en su cartera de productos, incluido Descartes-08, su principal candidato a terapia celular basada en ARN mensajero (ARNm) dirigido al antígeno de maduración de células B (BCMA), que ahora se encuentra en ensayos de fase 2 para el LES y la miastenia gravis.

Las grandes empresas farmacéuticas también están entrando en este campo. En febrero de 2024, AstraZeneca completó la adquisición de la empresa de terapia celular Gracell Technologies, con sede en China, en un acuerdo que podría alcanzar los 1200 millones de dólares. El principal candidato de Gracell, GC012F, es una terapia de células T CAR dirigidas a BCMA y CD19 que inicialmente entró en ensayos clínicos para cánceres de sangre, pero ahora también han comenzado los ensayos en etapa temprana en pacientes con LES.

El potencial de aprovechar otros tipos de células inmunitarias para tratar enfermedades autoinmunes fue la base de otro importante acuerdo reciente para AstraZeneca. En junio de 2023, la gran empresa farmacéutica inició una colaboración que podría alcanzar un valor de más de 2000 millones de dólares con Quell Therapeutics para desarrollar células T reguladoras modificadas (células Treg) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Desde entonces, esto ha llevado a la entrada en desarrollo preclínico de una terapia de células Treg CAR dirigida a islotes para la diabetes tipo 1 y una terapia de células Treg CAR para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Aunque las terapias celulares diseñadas *ex vivo*, como Casgevy y las aprobadas para el cáncer, han demostrado una eficacia convincente, sus costosos, complejos y lentos procesos de fabricación siguen siendo una barrera importante para una adopción más amplia. Además, normalmente se requiere una linfodepleción agresiva antes del trasplante de las células diseñadas, lo que conlleva graves riesgos y limita aún más las poblaciones de pacientes elegibles a aquellos que pueden tolerarlo. Estas barreras son aún más importantes en el contexto de las terapias celulares para enfermedades autoinmunes crónicas, dadas las diferencias en los perfiles de riesgo-beneficio viables para las nuevas terapias en esta área en comparación con la oncología.

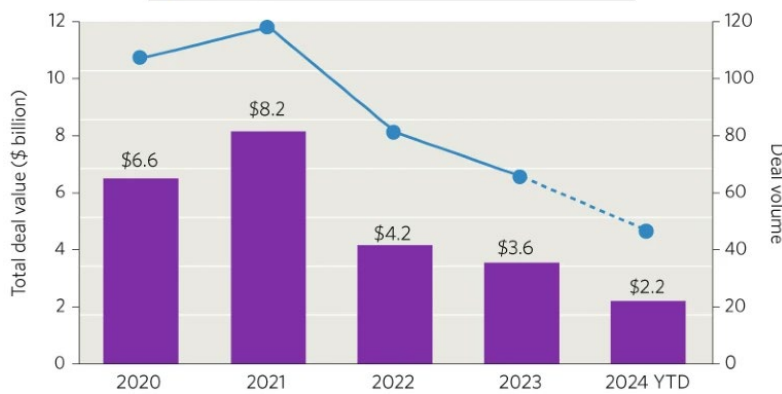
Los métodos que permiten diseñar células directamente en el cuerpo ofrecen la promesa de abordar estos problemas, y los primeros candidatos a terapias *in vivo* con células T CAR están entrando ahora en ensayos clínicos para el cáncer. Su potencial ya está atrayendo el interés de las grandes compañías farmacéuticas, y AbbVie ha cerrado un acuerdo por un valor potencial de más de 1440 millones de dólares con Umoja Biopharma en enero de 2024 para desarrollar terapias *in vivo* con células T CAR para aplicaciones oncológicas. Si los candidatos pioneros demuestran que pueden superar las barreras de suministro y fabricación que han obstaculizado la adopción de terapias celulares de primera generación para el cáncer, es probable que otras compañías farmacéuticas sigan sus pasos, impulsando una nueva ola de inversiones en el espacio de la terapia celular y genética.



a Total deal value (\$ billion) Total upfront cash and equity (\$ billion) Number of deals



b Total amount raised (\$ billion) Number of rounds



Biopharma Dealmakers. Dealmaking shifts for cell and gene therapies.

doi: <https://doi.org/10.1038/d43747-024-00118-3>

Nat. Rev. Drug Discov. 22, 859–861; 2023

Nat. Rev. Drug Discov. 23, 727–730; 2024

La terapia génica combinada mediada por AAV de la caspasa 9 inducible y el miR-199a-5p es terapéutica en el carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) en etapa avanzada sigue siendo una enfermedad intratable con una supervivencia general de menos de un año. Uno de los mediadores moleculares críticos que contribuyen al aumento de la resistencia a la terapia y la recaída es el aumento de los niveles del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), que conduce a la metástasis de las células tumorales. Se sabe que varios microARN están desregulados e impactan la expresión de HIF-1 α en el CHC. Un análisis *in silico* demostró que hsa-miR-199a-5p se regula a la baja en varias etapas del carcinoma hepatocelular (CHC) y se sabe que reprime la expresión de HIF-1 α . Con base en este análisis, **Subhajit Pathak, Vijayata Singh, Narendra Kumar G. y Giridhara R. Jayandharan** desarrollaron una terapia génica suicida combinatoria empleando vectores basados en virus adenoasociados hepatotrópicos que codifican una caspasa 9 inducible (iCasp9) y miR-199a. La sobreexpresión de miR-199a-5p solo disminuyó significativamente (~2 veces vs. células tratadas con placebo, $p < 0.05$) los niveles de ARNm de HIF-1 α , con un aumento concomitante en la citotoxicidad de células cancerosas en células Huh7 *in vitro* y en modelos de xenoinjerto *in vivo*. Para mejorar aún más la eficacia de la terapia génica, evaluaron el efecto terapéutico sinérgico de AAV8-miR-199a y AAV6-iCasp9 en un modelo de xenoinjerto de CHC. Los datos revelaron que los ratones que recibieron terapia génica suicida combinada mostraron una expresión reducida de HIF-1 α (~4 veces en comparación con los ratones tratados con placebo, $p < 0.001$), con una reducción significativa en el crecimiento del tumor en comparación con los animales tratados con placebo. Estos hallazgos subrayan el potencial terapéutico de la regulación negativa de HIF-1 α durante la terapia génica suicida para el carcinoma hepatocelular.

Pathak, S., Singh, V., Kumar G., N. et al. AAV-mediated combination gene therapy of inducible Caspase 9 and miR-199a-5p is therapeutic in hepatocellular carcinoma. Cancer Gene Ther 31, 1796–1803 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00844-x>

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 resultados clínicos y de variables indirectas alentadores 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 (1.33×10^{14} 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.

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>

Terapia génica en lipodistrofias hereditarias

Las lipodistrofias hereditarias pertenecen al grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una falta de tejido adiposo (TA) asociada con resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y enfermedad hepática asociada al metabolismo (MASLD). Según la gravedad y la distribución anatómica de la TA, 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 intolerancia a la glucosa 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 se debe abordar 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 tratar y tienen un impacto significativo tanto en la calidad de vida como en la expectativa de vida.

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>

Terapia génica con vectores lentivirales y moduladores CFTR en fibrosis quística

Los tratamientos agnósticos a la mutación, como la terapia génica de las vías respiratorias, tienen el potencial de tratar a cualquier individuo con fibrosis quística (FQ), independientemente de sus variantes del gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la FQ. **Alexandra McCarron, Kak-Ming Ling, Samuel T. Montgomery, Kelly M. Martinovich, Patricia Cmielewski, Nathan Rout-Pitt, Anthony Kicic, David Parsons y Martin Donnelley** emplearon dos modelos de ratas con FQ, Phe508del y CFTR knockout (KO), para evaluar la eficacia comparativa de los moduladores CFTR y la terapia génica mediada por vectores lentivirales (LV). Las células se aislaron de las tráqueas de ratas y se utilizaron para establecer cultivos de interfaz aire-líquido (ALI). Las ALI de rata Phe508del se trataron con la combinación de moduladores, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), y grupos separados de células epiteliales traqueales Phe508del y KO se trataron con LV-CFTR seguido de diferenciación en ALI. Se realizaron mediciones de la cámara de Ussing para evaluar la función CFTR. Los cultivos de ALI Phe508del tratados con ETI demostraron una función CFTR que fue del 59% del nivel de tipo salvaje, mientras que la terapia de adición de genes restauró Phe508del al 68% y KO al 47% del nivel de tipo salvaje, respectivamente. Estos hallazgos muestran que la proteína Phe508del-CFTR de rata se puede rescatar con éxito con el tratamiento con ETI, y que la terapia de adición de genes *CFTR* proporciona una corrección significativa de *CFTR* en cultivos de ALI Phe508del y KO a niveles que fueron comparables a ETI. Estos hallazgos resaltan el potencial de una terapia génica basada en el vector LV para el tratamiento de la enfermedad pulmonar por fibrosis quística.

McCarron, A., Ling, K.M., Montgomery, S.T. et al. Lentiviral vector gene therapy and CFTR modulators show comparable effectiveness in cystic fibrosis rat airway models. Gene Ther 31, 553–559 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41434-024-00480-y>

Terapia génica de la enfermedad de Dent tipo 1

La enfermedad de Dent tipo 1 está causada por cambios en el gen del canal 5 dependiente de voltaje de cloruro (*CLCN5*) en el cromosoma X, lo que resulta en la falta o disfunción del canal de cloruro CIC-5. Los individuos afectados por la enfermedad de Dent tipo 1 muestran proteinuria e hipercalciuria. La terapia complementaria con ADNc hCLCN5 mediada por vectores lentivirales en ratones nulos para CIC-5 fue eficaz solo durante tres meses después de la administración del gen, y los efectos terapéuticos desaparecieron cuatro meses después del tratamiento, muy probablemente debido a las respuestas inmunitarias a las proteínas CIC-5 expresadas en las células tratadas. **Pin Lyu, Manish Kumar Yadav, Kyung Whan Yoo, Cuili Jiang, Qingqi Li, Anthony Atala y Baisong Lu** probaron dos estrategias para reducir las posibles respuestas inmunitarias: (1) confinar la expresión de CIC-5 a las células tubulares con promotores Npt2a y Sglt2 específicos de túbulo, y (2) realizar terapia génica en ratones mutantes recién nacidos cuyo sistema inmunitario no se ha desarrollado por completo. Aunque los promotores Npt2a y Sglt2 impulsaron con éxito la expresión de CIC-5 en los riñones de los ratones mutantes, el tratamiento no mejoró los fenotipos. Sin embargo, la administración de genes a los riñones de ratones mutantes *Clcn5* recién nacidos permitió la expresión del transgén a largo plazo y la mejora del fenotipo. Realizar terapia génica en sujetos afectados por la enfermedad de Dent poco después del nacimiento podría ser una estrategia prometedora para atenuar las respuestas inmunes en la terapia génica de la enfermedad de Dent tipo 1.

Lyu, P., Yadav, M.K., Yoo, K.W. et al. Gene therapy of Dent disease type 1 in newborn CIC-5 null mice for sustained transgene expression and gene therapy effects. Gene Ther 31, 563–571 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41434-024-00490-w>



euroesper
health



Farmacogenómica

Los fármacos basados en ácidos nucleicos siguen avanzando

Las aprobaciones y los avances en el campo de los fármacos basados en ácidos nucleicos siguen impulsando la inversión y la realización de acuerdos en este campo, a caballo entre la farmacogenética y la farmacoepigenética. En los últimos años, los fármacos basados en ácidos nucleicos han atraído una importante financiación y desarrollo por parte de las empresas farmacéuticas y biotecnológicas, ya que los investigadores pretenden aprovechar su capacidad para detener la producción de proteínas que provocan enfermedades o facilitar la producción de proteínas terapéuticas. Ahora que varias plataformas están validadas por productos aprobados, incluidos los oligonucleótidos antisentido (ASO) y los ARN pequeños interferentes (siRNA), la atención se centra cada vez más en ampliar su aplicación más allá de las enfermedades genéticas raras para las que fueron pioneros.

Los ASO fueron la primera clase de medicamentos basados en ácidos nucleicos que llegaron al mercado, cuando la FDA aprobó el Vitravene (fomiversen) de Ionis Pharmaceuticals en 1998 para tratar la retinitis por citomegalovirus. Pasaron otros 15 años hasta que se aprobó el siguiente ASO, Kynamro (mipomersen) de Ionis. Desde entonces, el ritmo se ha acelerado y ya se han aprobado 10 ASO.

Hasta ahora, se han aprobado ASO para enfermedades monogénicas raras como la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular de Duchenne y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y las oportunidades de abordar dichas enfermedades siguen atrayendo a los grandes negociadores de acuerdos de la industria farmacéutica. Por ejemplo, Takeda comprometió hasta 580 millones de dólares en septiembre de 2023 para licenciar el ASO preclínico AS-202 de AcuraStem, que actúa sobre la 1-fosfatidilinositol 3-fosfato 5-quinasa (PIKfyve), un objetivo emergente para la ELA. Eli Lilly también ha cerrado recientemente un importante acuerdo para un nuevo objetivo de enfermedad neurodegenerativa, acordando pagar 45 millones de dólares por adelantado y hasta 577 millones de dólares en posibles hitos en junio de 2024 para licenciar el candidato a ASO preclínico QRL-204 de QurAlis, que está destinado a restaurar la función de la proteína homóloga A de unc-13 (UNC13A) para tratar la ELA y la demencia frontotemporal.

Las enfermedades más comunes también se están convirtiendo en el foco de los acuerdos relacionados con el ASO. En septiembre de 2023, Roche pagó 60 millones de dólares por adelantado a Ionis para obtener la licencia de dos programas preclínicos no revelados dirigidos al ARN para trastornos neurodegenerativos, incluido uno para la enfermedad de Alzheimer. Esto se suma a la asociación establecida de Ionis con Roche sobre tominersen, un candidato a ASO para la enfermedad de Huntington, que fue el otro trastorno abordado en el acuerdo de septiembre.

Al igual que los ASO, las terapias con siRNA también ingresaron al mercado inicialmente para enfermedades raras, con la aprobación de la FDA del fármaco pionero de siRNA, Onpattro (patisiran) de Alnylam, para el tratamiento de la polineuropatía asociada con la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina en 2018. Además, al igual que con los ASO, cada vez se buscan más oportunidades para desarrollar terapias con siRNA para enfermedades más comunes, basándose en la aprobación de la FDA del siRNA dirigido a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) Leqvio (inclisiran) de Alnylam para reducir el colesterol "malo" en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica en 2021.

Por ejemplo, Roche firmó un acuerdo en julio de 2023 con Alnylam para desarrollar conjuntamente otro candidato de ARNi para enfermedades cardiovasculares: zilebesiran, que se dirige al angiotensinógeno para tratar la hipertensión. El acuerdo, que incluía un pago inicial de 310 millones de dólares a Alnylam, podría tener un valor de hasta 2800 millones de dólares. Desde entonces se han informado resultados positivos de dos ensayos de fase 2 de zilebesiran, conocidos como KARDIA-1 y KARDIA-2, en pacientes con hipertensión, y en 2024 se inició un tercer ensayo de fase 2 llamado KARDIA-3 en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento.

Novartis también ha estado buscando oportunidades para desarrollar terapias para enfermedades cardiovasculares basadas en ARNi. En enero de 2024, la empresa farmacéutica comprometió 185 millones de dólares por adelantado y alrededor de 4000 millones de dólares en posibles pagos por hitos en dos acuerdos de licencia y colaboración para activos cardiovasculares basados en la

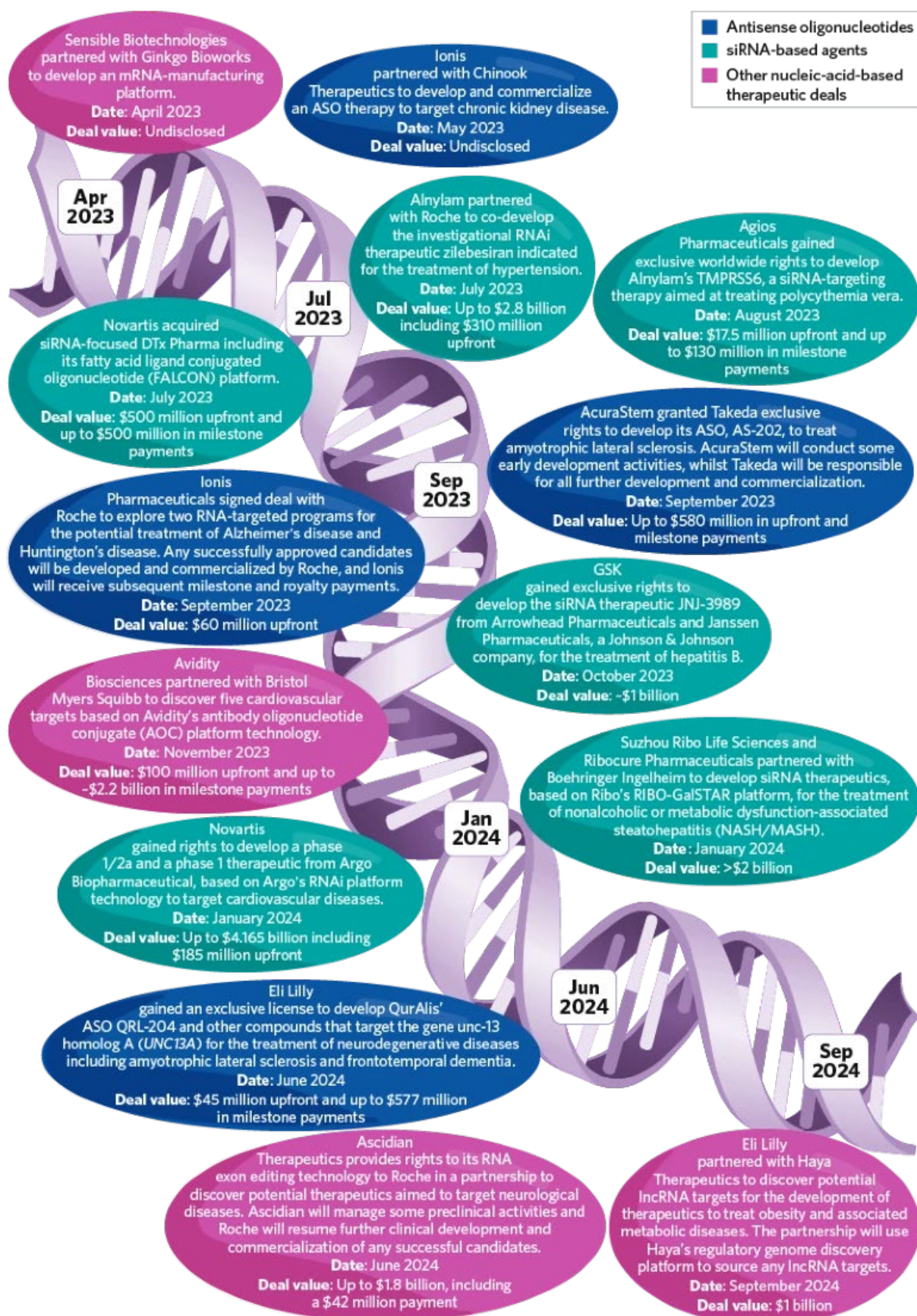
plataforma de interferencia de ARN (ARNi) de Shanghai Argo Biopharmaceutical. Un acuerdo otorgó a Novartis una licencia exclusiva ex-China para un activo en la etapa de fase 1-2a, mientras que el otro incluyó un activo de fase 1.

Aunque el mercado de terapias basadas en ácidos nucleicos tiene un potencial enorme, aún existen desafíos para la creciente clase de medicamentos. Por ejemplo, muchos desarrolladores han tenido dificultades para lograr una administración eficiente de terapias a los tejidos objetivo, especialmente aquellos más allá del hígado.

La conjugación con fracciones de destino adecuadas es una estrategia que podría ayudar a abordar este desafío. En noviembre de 2023, Bristol Myers Squibb firmó un posible acuerdo de \$2.2 mil millones con Avidity Biosciences, para descubrir productos para hasta cinco objetivos cardiovasculares basados en la tecnología de conjugado de anticuerpo-oligonucleótido de Avidity. La plataforma de Avidity demostró recientemente su potencial en un ensayo de fase 1-2 de su candidato delpacibart zotadirsén para la distrofia muscular de Duchenne, proporcionando la mayor administración informada hasta ahora de un fármaco oligonucleótido al músculo esquelético.

Otros tipos de dianas de ARN más allá de los ARN mensajeros (ARNm) que han sido el foco de las terapias establecidas de ASO y ARNi también podrían brindar nuevas oportunidades. En septiembre de 2024, Eli Lilly firmó otra asociación en el campo del ARN: un posible acuerdo de mil millones de dólares con Haya Therapeutics, con sede en Suiza. En este pacto, Haya utilizará su plataforma de regulación genómica guiada por ARN para identificar dianas de ARN largo no codificante (lncRNA) que podrían ser la base para tratamientos para la obesidad y trastornos metabólicos relacionados.





Farmacogenética de metformina

Soroush Mohammadi Jouabadi, Payam Peymani, Mitra Nekouei Shahraki, Jeroen G. J. van Rooij, Linda Broer, Anton J. M. Roks, Bruno H. Stricker y Fariba Ahmadizar investigaron el impacto de las variaciones genéticas en la respuesta glucémica de la metformina en una cohorte del Estudio de Rotterdam, que comprendía 14 926 individuos a los que se les hizo un seguimiento de hasta 27 años. Entre 1285 usuarios de metformina de ascendencia europea, utilizando modelos lineales mixtos, analizaron la asociación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y una puntuación de riesgo poligénico (PRS) con la respuesta glucémica, medida por cambios en la dosis de metformina o niveles de HbA1c. Si bien las variantes genéticas individuales no mostraron una asociación significativa, rs622342 en SLC2A1 se correlacionó con una mayor respuesta glucémica solo en pacientes con monoterapia con metformina ($\beta = -2.09$, valor $P < 0.001$). El efecto colectivo de las variantes, representado por PRS, se correlacionó débilmente con los cambios en la dosis de metformina ($\beta = 0.023$, valor $P = 0.027$). Se observó interacción sinérgica entre rs7124355 y rs8192675. Estos hallazgos sugieren que, si bien un PRS más alto se correlaciona con una mayor dosis de metformina, su modesto tamaño del efecto limita la utilidad clínica, lo que enfatiza la necesidad de realizar investigaciones futuras en diversas poblaciones para refinar los modelos de riesgo genético.

Mohammadi Jouabadi, S., Peymani, P., Nekouei Shahraki, M. et al. Effects and interaction of single nucleotide polymorphisms at the pharmacokinetic/pharmacodynamic site: insights from the Rotterdam study into metformin clinical response and dose titration. *Pharmacogenomics J* 24, 31 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41397-024-00352-z>

Análisis de costes de las pruebas genéticas de CYP2C19 en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Los portadores de pérdida de función (LOF) de *CYP2C19* sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos cuando reciben tratamiento con clopidogrel. Los pacientes con PCI en TAILOR-PCI fueron asignados aleatoriamente a clopidogrel o terapia guiada por genotipo (GG) en la que los portadores de LOF recibieron ticagrelor y los no portadores clopidogrelor. Los costes médicos directos asociados con un enfoque GG no se han descrito antes. Se incluyeron los participantes de TAILOR-PCI para quienes se disponía de costes médicos directos durante la duración desde la fecha de la PCI hasta un año después de la PCI. Las estimaciones de costes primarios se obtuvieron del Almacén de datos de costes de Mayo Clinic. No hubo diferencias en los costes médicos directos entre los grupos GG y clopidogrel (media \$ 20 682 frente a \$ 19 747, $p = 0.11$), sin embargo, los costes totales fueron mayores en el grupo GG (media \$ 21 245 frente a \$ 19 891, $p = 0.02$), lo que se debió principalmente a los costes de ticagrelor. En conclusión, el mayor gasto de una estrategia GG después de la PCI en comparación con clopidogrel para todos se debe principalmente al coste de ticagrelor.

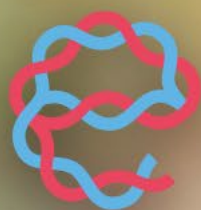
Huxley, S., Moriarty, J., Hlatky, M.A. et al. Cost analysis of *CYP2C19* genetic testing in percutaneous coronary intervention patients. *Pharmacogenomics J* 24, 32 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41397-024-00353-y>

Análisis de asociación genética y frecuencia de *NUDT15*3* con mielosupresión inducida por tiopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en una gran cohorte holandesa

Los fármacos a base de tiopurina son la piedra angular del tratamiento para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La reacción adversa más frecuente es la mielosupresión inducida por tiopurina (MI), que puede explicarse en parte por el polimorfismo genético *NUDT15*3*. El objetivo de este estudio retrospectivo fue determinar la frecuencia del polimorfismo *NUDT15*3* y su asociación con TIM en una población de pacientes con EII en los Países Bajos. El ADN de pacientes previamente genotipados para TPMT fue genotipado para *NUDT15*3*. En pacientes con EII tratados con tiopurinas se realizaron pruebas de asociación con TIM. De los 988 pacientes incluidos, 13 (1.3%) eran heterocigotos para *NUDT15*3*. De todos los pacientes, 606 tenían EII y recibieron tratamiento con tiopurinas. En estos pacientes, 8/606 (1.3%) eran polimórficos heterocigotos para *NUDT15*3* de los cuales el 50.0% desarrolló TIM en comparación con el 2,3% en los pacientes de tipo salvaje ($p < 0.001$). Los resultados del estudio muestran una prevalencia clínicamente relevante de *NUDT15*3* en la población de pacientes holandeses. Su fuerte asociación con TIM sugiere que la genotipificación preterapéutica podría ser potencialmente útil desde el punto de vista clínico.

*Deenen, M.J., van Noordenburg, A.J., Bouwens-Bijsterveld, J. et al. Genetic association analysis and frequency of *NUDT15*3* with thiopurine-induced myelosuppression in patients with inflammatory bowel disease in a large Dutch cohort. Pharmacogenomics J 24, 39 (2024).*

<https://doi.org/10.1038/s41397-024-00358-7>



euroespes
health



Epigenética

La exposición al maltrato infantil se asocia con patrones epigenéticos específicos en los espermatozoides

La exposición al maltrato infantil (CME) aumenta el riesgo de consecuencias adversas a largo plazo para la salud del individuo expuesto. Los estudios en animales sugieren que el CME también puede influir en la salud y el comportamiento de la siguiente generación de descendientes a través de cambios epigenéticos impulsados por el CME en la línea germinal. **Jetro J. Tuulari, Matthieu Bourgerly, Jo Iversen, Thomas Gade Koefoed, Annukka Ahonen, Ammar Ahmedani, Eeva-Leena Kataja, Linnea Karlsson, Romain Barrès, Hasse Karlsson y Noora Kotaja** investigaron la asociación entre el estrés en la vida temprana y el epigenoma de los espermatozoides en humanos con antecedentes de CME. Midieron el CME paterno utilizando el cuestionario *Trauma and Distress Scale* (TADS) y mapearon la expresión de sncRNAs transmitidos por espermatozoides mediante secuenciación de ARN pequeño (small RNA-seq) y la metilación del ADN (DNAm) en espermatozoides mediante secuenciación de bisulfito de representación reducida (RRBS-seq) en varones del estudio de cohorte de nacimiento FinnBrain. El diseño del estudio fue un estudio de casos y controles (anidado), TADS alto (TADS \geq 39, n = 25 para DNAm y n = 14 para small RNA-seq) y TADS bajo (TADS \leq 10, n = 30 para DNAm y n = 16 para small RNA-seq). Identificaron 3 regiones genómicas con metilación diferencial entre TADS bajo y alto y 68 ARNs pequeños derivados de ARNt (tsRNA) y miRNA con diferentes niveles en varones con CME alto (tasa de descubrimiento falso, p corregida por FDR < 0.05). De potencial interés, identificaron la expresión diferencial de miRNA hsa-mir-34c-5p y niveles de metilación diferencial cerca de los genes *CRTC1* y *GBX2*, que están documentados que controlan el desarrollo cerebral. Estos resultados proporcionan más evidencias de que el estrés en la vida temprana influye en el epigenoma de la línea germinal paterna y respalda un posible efecto en la modulación del desarrollo del sistema nervioso central de la siguiente generación.

Tuulari, J.J., Bourgerly, M., Iversen, J. et al. Exposure to childhood maltreatment is associated with specific epigenetic patterns in sperm. Mol Psychiatry (2025). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02872-3>

La supresión de GPX4 provocada por la aberración de DNMT provoca ferroptosis de osteoblastos y osteoporosis

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética común y propensa a fracturas que se caracteriza por el deterioro de la microestructura trabecular y que implica patológicamente varias formas de muerte celular ósea regulada. Sin embargo, no se comprenden por completo el papel exacto, la naturaleza celular y los mecanismos reguladores de la ferroptosis en la OP. **Binjia Ruan, Jian Dong, Fanhao Wei, Zhiqiang Huang, Bin Yang, Lijun Zhang, Chuling Li, Hui Dong, Wangsen Cao, Hongwei Wang y Yongxiang Wang** reportan que los fémures OP de ratones ovariectomizados (Ovx) exhibieron una deposición de hierro pronunciada, ferroptosis y supresión transcripcional de un factor antiferroptótico clave GPX4 (glutación peroxidasa 4). La supresión de GPX4 estuvo acompañada por hipermetilación del promotor *Gpx4* y un aumento en las metiltransferasas de ADN DNMT1/3a/3b y fue promovida transcripcionalmente por *KLF5* represor y los correpresores transcripcionales NCoR y SnoN. Por el contrario, la inhibición de DNMT con SGI-1027 revirtió la hipermetilación del promotor, la supresión de GPX4 y la osteoporosis ferroptótica. En células óseas primarias cultivadas, el citrato de amonio férrico (FAC) que imita la carga de hierro indujo de manera similar la supresión de GPX4 y la ferroptosis en osteoblastos pero no en osteoclastos, que fueron rescatados por la supresión individual mediada por ARNi de DNMT 1/3a/3b. Curiosamente, SGI-1027 alivió los cambios ferroptóticos causados por FAC, pero no por un inactivador de GPX4, RSL3. Los autores generaron una cepa de ratones *Gpx4*^{Ob+/-} deficientes en haplo-*Gpx4* específicos de osteoblastos que desarrollaron alteraciones ferroptóticas de OP espontáneas y más severas después de la operación Ovx, y demostraron que la inactivación de GPX4 por RSL3 o la semi-eliminación en osteoblastos abolió en gran medida los efectos antiferroptóticos y osteoprotectores de SGI-1027. En conjunto, estos datos sugieren que la supresión epigenética de GPX4 causada por la aberración de DNMT y la ferroptosis osteoblástica resultante contribuyen significativamente a la patogénesis de OP, y que las estrategias que preservan GPX4 mediante la intervención de DNMT son potencialmente efectivas para tratar OP y trastornos óseos relacionados.

Ruan, B., Dong, J., Wei, F. et al. DNMT aberration-incurred GPX4 suppression prompts osteoblast ferroptosis and osteoporosis. Bone Res 12, 68 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00365-1>

Papel multifacético del microARN-301a en el cáncer humano

Con los datos cada vez mayores sobre la expresión de microARN (miARN) en los tejidos y la circulación, existe una evidencia creciente del potencial de los microARN para servir como biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico del cáncer, así como nuevos objetivos terapéuticos. El nivel de expresión de miARN-301a (miR-301a) se altera en una amplia gama de tipos de tumores humanos, y numerosos estudios han revelado los roles de miR-301a en la tumorigénesis y la progresión tumoral. **Yuhang Chen, Chien-Shan Cheng y Lianyu Chen** resumen, comparan y contrastan exhaustivamente los avances de la investigación sobre el papel de miR-301a en diferentes tipos de cáncer. Los patrones de expresión diferencial de miR-301a en tejidos y biofluidos están implicados en el diagnóstico, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del cáncer. MiR-301a modula la expresión de múltiples genes, otros ARN no codificantes y la cascada de señalización a través de la regulación directa o indirecta en la proliferación, migración, invasión, angiogénesis y resistencia a la radioterapia o quimioterapia del cáncer humano. El miR-301a asociado a las células cancerosas afecta el microambiente tumoral a través de la alteración de la función inmunitaria y el metabolismo del cáncer. Estos hallazgos resaltan los roles funcionales, las implicaciones clínicas y la relevancia terapéutica de miR-301a en varios cánceres humanos.

Chen, Y., Cheng, CS. & Chen, L. Multifaceted role of microRNA-301a in human cancer: from biomarker potential to therapeutic targeting. Cancer Gene Ther 31, 1754–1764 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41417-024-00832-1>

Funciones emergentes de las modificaciones de bases y las proteínas de reparación del ADN en el procesamiento de onco-miRNAs

Los onco-microRNAs (onco-miRNAs) son actores esenciales en la regulación postranscripcional de la expresión génica y desempeñan un papel crucial en la tumorigénesis. Está surgiendo información novedosa sobre las modificaciones epitranscriptómicas, involucradas en la biogénesis de los onco-miRNA, y en la modulación de su interacción con los factores reguladores responsables de su procesamiento y clasificación. **Giovanna Mangiapane, Vito Giuseppe D'Agostino y Gianluca Tell** destacan la contribución de las modificaciones de bases, los motivos de secuencia y las estructuras secundarias en el procesamiento y la clasificación de los miRNA. Se centran en varios modos de acción de las proteínas de unión al ARN (RBP) en estos procesos y describen el nuevo escenario emergente que muestra un papel inesperado, aunque esencial, de determinadas proteínas reparadoras del ADN en la participación activa en estos eventos, destacando la intervención original representada por las funciones no canónicas de la endodesoxirribonucleasa 1 apurínica/apirimidínica (APE1), un actor central en la vía de reparación por escisión de bases (BER) de las lesiones del ADN. Este nuevo conocimiento ayudará a prospeccionar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas del cáncer.

Mangiapane, G., D'Agostino, V.G. & Tell, G. Emerging roles of bases modifications and DNA repair proteins in onco-miRNA processing: novel insights in cancer biology. Cancer Gene Ther 31, 1765–1772 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00836-x>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La disbiosis de la microbiota intestinal promueve el deterioro cognitivo a través del metabolismo de los ácidos biliares en el trastorno depresivo mayor

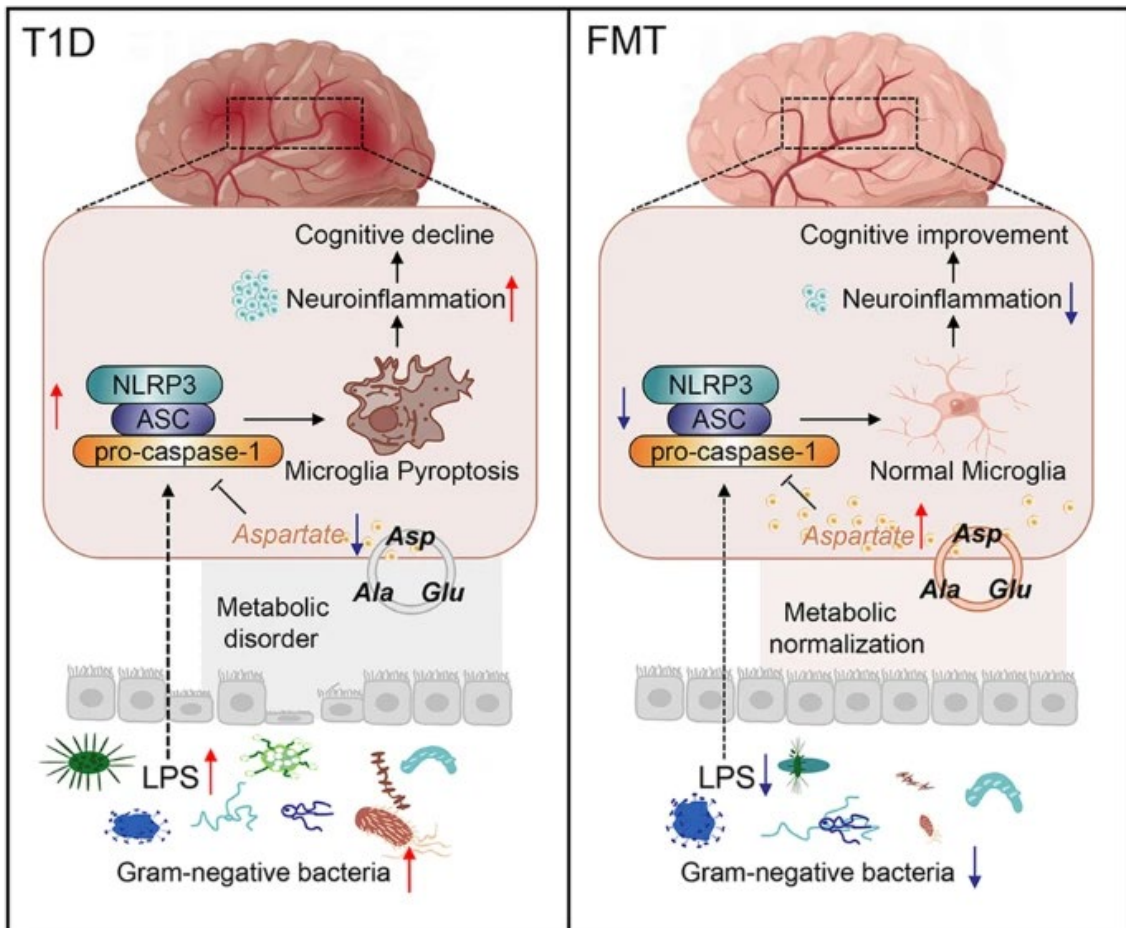
La evidencia sugiere que las interacciones complejas entre el microbioma intestinal, las anomalías metabólicas y el cerebro tienen implicaciones etiológicas y terapéuticas importantes en el trastorno depresivo mayor (TDM). Sin embargo, la influencia de la comunicación cruzada entre el microbioma, el intestino y el cerebro en el deterioro cognitivo en el TDM sigue estando poco caracterizada. **Min Jia, Yajuan Fan, Qingyan Ma, Ding Yang, Yunpeng Wang, Xiaoyan He, Binbin Zhao, Xianyan Zhan, Zhiyang Qi, Yifan Ren, Ziqing Dong, Feng Zhu, Wei Wang, Yuan Gao y Xiancang Ma** realizaron un perfil metabolómico sérico en 104 pacientes con TDM y 77 controles sanos (HC), y también una secuenciación metagenómica fecal en un subconjunto de estos individuos, incluidos 79 pacientes con TDM y 60 HC. Los hallazgos se validaron en una cohorte separada que incluyó 40 pacientes con TDM y 40 HC utilizando metabolómica dirigida al suero. Se observó un metabolismo anormal de los ácidos biliares en pacientes con TDM, que está relacionado con la disfunción cognitiva. La siguiente microbiota intestinal correspondió a cambios en el metabolismo de los ácidos biliares y las actividades enzimáticas involucradas en la vía metabólica de los ácidos biliares, incluidas *Lachnospiraceae* (*Blautia massiliensis*, *Anaerostipes hadrus*, *Dorea formicigenerans* y *Fusicatenibacter saccharivorans*), *Ruminococcaceae* (*Ruminococcus bromii*, *Flavonifractor plautii* y *Ruthenibacterium lactatiformans*) y *Escherichia coli*. Además, se identificó un clasificador de marcadores combinatorios que diferenciaba de forma sólida a los pacientes con TDM de los HC. Este estudio proporciona información sobre las interacciones intestino-cerebro en el fenotipo cognitivo del TDM, lo que indica una posible estrategia terapéutica para el deterioro cognitivo asociado al TDM al actuar sobre la microbiota intestinal y el metabolismo de los ácidos biliares.

Jia, M., Fan, Y., Ma, Q. et al. Gut microbiota dysbiosis promotes cognitive impairment via bile acid metabolism in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 14, 503 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41398-024-03211-4>

Efecto del trasplante de microbiota fecal sobre funciones cognitivas en ratones diabéticos

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 μ L, 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 inflammasoma 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. La aplicación de aspartato (0.1 mM) inhibió significativamente la activación del inflammasoma NLRP3 y la producción de IL-1 β 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>

Microbiota en tumores

La investigación de la microbiota tumoral es un nuevo campo en oncología. Con el avance de la secuenciación de alto rendimiento, hay cada vez más evidencia de que existe una comunidad microbiana dentro del tejido tumoral. La forma en que estas bacterias acceden a las células tumorales varía, incluso a través de la invasión de las membranas mucosas, el torrente sanguíneo o el eje intestino-órgano. La literatura anterior ha demostrado que los microbios promueven el desarrollo y la progresión del cáncer a través de varios mecanismos, como afectar el sistema inmunológico del huésped, promover la inflamación, regular el metabolismo y activar la invasión y la transferencia. El estudio de la microbiota tumoral ofrece una nueva perspectiva para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, y tiene el potencial para el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y terapias. El papel de la microbiota tumoral en la patogénesis del cáncer es cada vez más evidente y las investigaciones futuras seguirán descubriendo los mecanismos de acción específicos de estos microbios, lo que podría arrojar luz sobre nuevas estrategias y métodos para la prevención y el tratamiento del cáncer. **Haixia Jiang, Lan Li, Yunxia Bao, Xiongyue Cao y Lifang Ma** analizan los últimos avances en este campo, incluida la forma en que migran los microbios intratumorales, sus mecanismos carcinogénicos y las características de los diferentes tipos de microbios tumorales, así como la aplicación de métodos relevantes en la investigación de la microbiota tumoral y los valores clínicos de la focalización de los microbios tumorales en el tratamiento del cáncer.

Jiang, H., Li, L., Bao, Y. et al. Microbiota in tumors: new factor influencing cancer development. *Cancer Gene Ther* 31, 1773–1785 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00833-0>

Alimentar a los microbios intestinales para nutrir el cerebro: desentrañando el eje dieta-microbiota-intestino-cerebro

La prevalencia de trastornos cerebrales, incluidos los trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el estrés y las afecciones con disfunción cognitiva, está aumentando. Los malos hábitos alimentarios contribuyen sustancialmente a esta tendencia acelerada. Por el contrario, la ingesta alimentaria saludable favorece el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo. Recientemente, la comunicación entre los microorganismos dentro del tracto gastrointestinal y el cerebro a lo largo del eje intestino-cerebro ha ganado prominencia como un objetivo potencial manejable para modular la salud cerebral. La composición y la función de la microbiota intestinal se ven fuertemente influenciadas por factores dietéticos para alterar la señalización intestino-cerebro. Para reflejar esta interconexión entre la dieta, la microbiota intestinal y el funcionamiento del cerebro, **Elizabeth Schneider, Kenneth J. O’Riordan, Gerard Clarke y John F. Cryan** proponen que existe un eje dieta-microbiota-intestino-cerebro que sustenta la salud y el bienestar. Los autores proporcionan una descripción general completa de la interacción entre la dieta y la composición y función de la microbiota intestinal y las implicaciones para la cognición y el funcionamiento emocional. Se describen los importantes efectos inducidos por la dieta en la microbiota intestinal para el desarrollo, la prevención y el mantenimiento de los trastornos neuropsiquiátricos. El eje dieta-microbiota-intestino-cerebro representa una frontera inexplorada para el diagnóstico y la terapia de la salud cerebral a lo largo de la vida.

Schneider, E., O’Riordan, K.J., Clarke, G. et al. Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis. Nat Metab 6, 1454–1478 (2024). <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01108-6>



europa
espes
health



Miscelánea Médica

Tratamientos con Células Madre: Del Parkinson a la Diabetes y al Cáncer

Alison Abbott informa en *Nature* sobre avances en tratamientos con células madre. Más de 100 ensayos clínicos ponen a prueba las células madre para la medicina regenerativa. Es un punto de inflexión para un campo plagado de controversias éticas y políticas.

Andrew Cassy había pasado su vida laboral en un departamento de investigación de telecomunicaciones hasta que un diagnóstico de enfermedad de Parkinson en 2010 lo obligó a jubilarse anticipadamente. Sintió curiosidad por su enfermedad, que llegó a considerar un problema de ingeniería, y decidió ofrecerse como voluntario para ensayos clínicos. En 2024, fue aceptado en un ensayo radical. Ese octubre, los cirujanos de Lund, Suecia, colocaron neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (ES) en su cerebro. La esperanza es que eventualmente reemplacen parte de su tejido dañado. El estudio es uno de los más de 100 ensayos clínicos que exploran el potencial de las células madre para reemplazar o complementar tejidos en enfermedades debilitantes o potencialmente mortales, como el cáncer, la diabetes, la epilepsia, la insuficiencia cardíaca y algunas enfermedades oculares. Es un enfoque diferente de las terapias no aprobadas que venden muchas clínicas sospechosas, que utilizan tipos de células madre que no se convierten en tejido nuevo.

Todos los ensayos son pequeños y se centran principalmente en la seguridad. Y todavía hay desafíos importantes, como definir qué células serán las más adecuadas para qué propósitos y encontrar la manera de evitar la necesidad de medicamentos inmunosupresores que impiden que el cuerpo rechace las células pero aumentan el riesgo de infecciones. Aun así, la oleada de estudios clínicos marca un punto de inflexión para las terapias con células madre. Después de décadas de intensa investigación que en ocasiones ha desencadenado controversias éticas y políticas, ahora se está probando ampliamente la seguridad y el potencial de las células madre para la regeneración de tejidos. "El ritmo de progreso ha sido notable", dice el especialista en células madre Martin Pera del Laboratorio Jackson en Bar Harbor, Maine. "Hace apenas 26 años que aprendimos a cultivar células madre humanas en frascos".

Los investigadores esperan que algunas terapias con células madre entren pronto en la práctica clínica. Los tratamientos para algunas enfermedades, podrían convertirse en parte de la medicina general en cinco a diez años.

Los síntomas de Cassy comenzaron con un pequeño temblor persistente en los dedos cuando tenía apenas 44 años. Los síntomas motores característicos del Parkinson son provocados por la degeneración de las neuronas productoras de dopamina llamadas células A9 en la sustancia negra del cerebro. Los medicamentos que reemplazan la dopamina faltante son eficaces, pero tienen efectos secundarios que incluyen movimientos incontrolados y comportamientos impulsivos. Y a medida que la enfermedad progresa, la eficacia de los medicamentos disminuye y los efectos secundarios empeoran.

La idea de reemplazar las células dopaminérgicas degeneradas tiene una larga historia. Durante el desarrollo, las células madre embrionarias pluripotentes, que tienen el potencial de convertirse en muchos tipos de células, se convierten en las células especializadas del cerebro, el corazón, los pulmones, etc. En teoría, las células madre trasplantadas podrían reparar cualquier tejido dañado.

El Parkinson se prestaba a poner a prueba esa teoría. El primer trasplante de esas células se realizó en Suecia en 1987, utilizando neuronas de cerebros en desarrollo de fetos de embarazos interrumpidos, la única fuente de células neuronales inmaduras o progenitoras en ese momento. Desde entonces, más de 400 personas con Parkinson han recibido un trasplante de ese tipo, con resultados dispares. Muchas personas no experimentaron ningún beneficio o sufrieron efectos secundarios debilitantes. Pero otras mejoraron tanto que ya no necesitaron tomar medicamentos dopaminérgicos.

"En general, los estudios nos han demostrado que este enfoque puede funcionar, a veces de forma transformadora", afirma el neurólogo Roger Barker de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). "Pero necesitábamos un material de origen más fiable".

El tejido cerebral fetal no se puede estandarizar y también puede estar contaminado con progenitores destinados a madurar y convertirse en el tipo de células equivocado. Además, algunas personas

tienen objeciones éticas o religiosas al uso de este material. A menudo es difícil encontrar material suficiente para realizar una operación para trasplantar las células.

Las perspectivas de la terapia regenerativa con células madre mejoraron cuando se hizo posible obtener células especializadas de fuentes más controlables, en particular células madre embrionarias humanas y, más tarde, células madre pluripotentes inducidas (iPS), que se crean reprogramando células adultas para que vuelvan a un estado inmaduro. Hoy en día, se pueden producir de forma fiable grandes cantidades de células especializadas con una calidad y una pureza lo suficientemente altas para su uso clínico.

La investigadora de células madre Agnete Kirkeby, de la Universidad de Copenhague, y sus colegas han estudiado el panorama de los ensayos clínicos de células madre regenerativas en todo el mundo y, hasta diciembre de 2024, habían identificado 116 ensayos aprobados o completados en una variedad de enfermedades. Alrededor de la mitad utiliza células madre embrionarias humanas como material de partida. Los otros estudios utilizan células iPS, ya sean comerciales o generadas a partir de células de la piel o sangre de personas individuales para tratar sus propias afecciones. Doce de los ensayos intentan tratar la enfermedad de Parkinson utilizando células productoras de dopamina derivadas de células madre.

El ensayo en el que participa Cassy, que Barker codirige, y otro ensayo más avanzado dirigido por BlueRock Therapeutics, una empresa de biotecnología con sede en Cambridge, Massachusetts, dieron a los participantes células progenitoras A9 derivadas de células madre embrionarias humanas. El ensayo BlueRock ha informado de los resultados preliminares de sus 12 participantes. Dos años después, el tratamiento ha demostrado ser seguro y ha mostrado indicios de eficacia en quienes recibieron la dosis más alta. Hasta ahora, ningún ensayo sobre el párkinson ha informado de efectos secundarios de movimientos incontrolados como los observados con los fármacos dopaminérgicos y en algunos ensayos en los que se utilizó tejido fetal.

En comparación con otros órganos, como el corazón, el páncreas y los riñones, el cerebro ha demostrado ser uno de los órganos más sencillos de tratar con células madre. Una ventaja es que el cerebro está en gran medida protegido del sistema inmunológico del cuerpo, que busca y destruye el tejido extraño. Los participantes en los ensayos sobre el Parkinson reciben inmunosupresores solo durante un año para cubrir el período en el que la barrera hematoencefálica se está curando de la cirugía. Los participantes en los ensayos sobre otros órganos suelen recibir los medicamentos durante el resto de sus vidas. Y el cerebro se adapta. Las células A9 suelen residir en la sustancia negra y envían proyecciones al putamen, en el prosencéfalo, donde liberan dopamina. Pero los neurocirujanos suelen colocar las células progenitoras directamente en el putamen porque es más fácil llegar a él quirúrgicamente. La capacidad del cerebro para adaptarse al tejido fetal y a las células trasplantadas en el lugar "equivocado" es "bastante inteligente", dice Barker.

Igualmente notable es un estudio sobre la epilepsia en el que células trasplantadas derivadas de células madre embrionarias humanas se integran en los circuitos neuronales correctos del cerebro. En el ensayo clínico, dirigido por la empresa de biotecnología Neurona Therapeutics con sede en San Francisco, California, los cirujanos trasplantaron versiones inmaduras de un tipo de célula cerebral llamada interneuronas en los cerebros de diez personas con una forma de epilepsia que no podía controlarse con medicamentos. Antes de recibir este tratamiento, las convulsiones de los participantes eran tan frecuentes y debilitantes que no podían vivir de forma independiente. Un año después del trasplante, la frecuencia de convulsiones graves en los dos primeros participantes había disminuido a casi cero, un efecto que se ha mantenido durante dos años. La mayoría de los demás participantes han experimentado reducciones pronunciadas en la frecuencia de las convulsiones. No hubo efectos secundarios significativos ni daño cognitivo. El pasado mes de junio, la FDA otorgó a la terapia un estatus de vía rápida para acelerar el proceso que conduce a la aprobación regulatoria.

"Los resultados para los pacientes fueron sorprendentemente similares a pesar de que los procedimientos se llevaron a cabo en diferentes sitios en todo el país", dice Arnold Kriegstein de la Universidad de California en San Francisco, quien es cofundador de Neurona Therapeutics.

Al igual que el cerebro, el ojo está bien protegido del sistema inmunológico del cuerpo. Kirkeby y sus colegas identificaron 29 ensayos clínicos para enfermedades oculares, en particular para tipos de degeneración macular relacionada con la edad. Otros órganos no tienen el mismo privilegio

inmunológico, pero son responsables de algunas de las enfermedades más graves, como la insuficiencia cardíaca y la diabetes tipo 1, causada por la destrucción de las células de los islotes que producen insulina en el páncreas.

En el caso de otras enfermedades, el progreso ha sido más lento, pero los primeros resultados positivos de un ensayo realizado por la empresa farmacéutica Vertex Pharmaceuticals, con sede en Boston (Massachusetts), han generado una oleada de optimismo en relación con la diabetes. El biólogo de células madre Douglas Melton y sus colegas desarrollaron las primeras células de los islotes funcionales a partir de una línea de células madre embrionarias humanas en 2014 en la Universidad de Harvard en Cambridge. Ahora, en Vertex, está dirigiendo un ensayo en personas con formas particularmente graves de la enfermedad, utilizando células de los islotes patentadas generadas mediante métodos similares. Las células cumplen su función dondequiera que se coloquen en el cuerpo, en este caso el hígado. Según la empresa, 9 de los 12 participantes que recibieron la dosis completa ya no necesitan inyectarse insulina, y otros dos pudieron reducir su dosis.

El corazón ha demostrado ser especialmente complicado para la medicina regenerativa. Es una bomba grande y compleja formada por diferentes tipos de células, y cualquier daño debe repararse in situ. La científica de células madre Christine Mummery, de la Universidad de Leiden en los Países Bajos, fue una de las primeras en generar células musculares cardíacas latentes, o cardiomiocitos, a partir de células madre embrionarias humanas en 2002. Pero rápidamente se dio cuenta de lo difícil que sería llevarlo a la clínica, en particular cuando vio un corazón profundamente cicatrizado y grasiento extirpado durante una cirugía de trasplante. "Pensé: no podremos arreglarlo en un futuro próximo". Cambió la dirección de su investigación hacia el modelado de enfermedades. Pero con aproximadamente 64 millones de personas en todo el mundo con insuficiencia cardíaca, Mummery dice que valora la persistencia de quienes no se han dado por vencidos.

Chuck Murry, biólogo de células madre de la Escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles, es uno de ellos. Después de casi 30 años en el campo, espera finalmente comenzar un ensayo clínico el año próximo para probar la seguridad y viabilidad de inyectar cardiomiocitos inmaduros generados a partir de células iPS en los corazones de personas con insuficiencia cardíaca moderada. Los científicos esperan que las células inyectadas maduren y se conviertan en células que remuscularizarán el corazón, proporcionando una mayor potencia de latido. Esas décadas han estado plagadas de algunos "momentos de suspense", dice, cuando parecía posible que el enfoque no funcionara en absoluto. Además, se plantearon dudas sobre la fiabilidad de algunos trabajos con células madre del corazón. Estos escándalos "nos hicieron retroceder tal vez cinco años".

El riñón es aún más exigente. Con su intrincada estructura interna, el desafío "es un orden de magnitud más difícil que incluso el del corazón", dice Melissa Little, directora ejecutiva del Centro de Medicina de Células Madre de la Fundación Novo Nordisk (reNEW), un centro internacional de investigación de células madre en la Universidad de Copenhague. Para superar este desafío se requiere la cooperación entre los biólogos e ingenieros especializados en células madre, una intersección que "todavía es bastante primitiva", afirma. Sin embargo, la necesidad médica es enorme: "Sólo en Estados Unidos, más de 100 000 personas están esperando un trasplante, y sólo una de cada cuatro lo recibirá".

En un área de investigación clínica que crece con especial rapidez, se están utilizando células inmunitarias generadas a partir de células madre pluripotentes para atacar el cáncer. En veintitrés ensayos se está probando el potencial de las células T o las células asesinas naturales derivadas de estas fuentes para tratar una variedad de cánceres, un enfoque que podría ser más rápido y más barato que las inmunoterapias basadas en células actuales. Los informes provisionales sugieren que los tratamientos son seguros y tolerables, y en algunos casos extremadamente eficaces, y algunos participantes han logrado una remisión completa.

La pregunta de si las células madre embrionarias humanas o las células iPS son una mejor fuente de material para la terapia celular es una gran incógnita. "Desde un punto de vista funcional, no hay una diferencia clara", afirma el biólogo de células madre Benjamin Reubinoff de la Universidad Hebrea de Jerusalén, que desarrolló las células especializadas para uno de los grandes ensayos sobre degeneración macular.

En los ensayos anteriores se utilizaron células madre embrionarias humanas, a pesar de la controversia política en torno a la explotación de embriones humanos, porque las fuentes de células

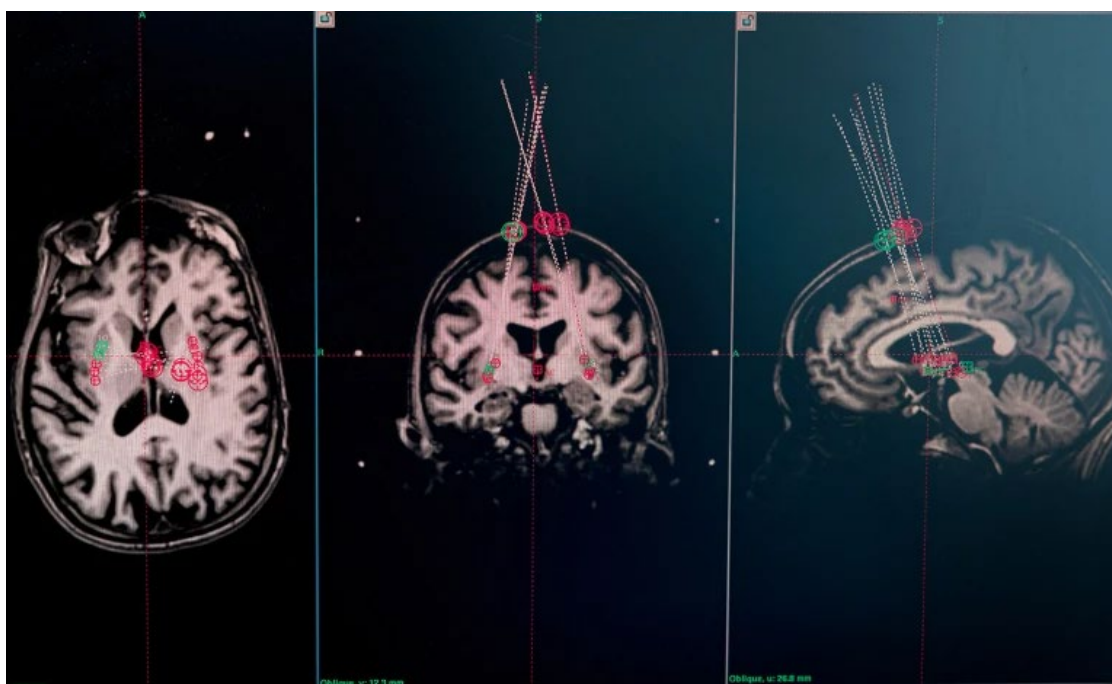
iPS aún no estaban disponibles. Los métodos para reprogramar células se desarrollaron por primera vez en 2006. Muchos científicos siguen prefiriendo las células madre embrionarias humanas porque son el tipo de célula pluripotente menos manipulado; la reprogramación de células adultas podría, en teoría, introducir mutaciones que promuevan el cáncer en el genoma. “En cuanto se decide utilizar una célula iPS, se añade un nivel adicional de riesgo para el paciente”, afirma Kirkeby. Pero muchos científicos consideran que los riesgos de cáncer son más hipotéticos que reales. Los genomas de las células reprogramadas se analizan para detectar alteraciones peligrosas antes del trasplante, y hasta el momento no se han documentado casos de cáncer en estudios con células reprogramadas en animales o humanos.

La mayoría de los estudios más recientes utilizan células iPS como material de origen, en parte porque las sensibilidades éticas en torno a los embriones humanos siguen siendo agudas en algunos países. Existe la preocupación en Estados Unidos de que el entorno político pueda volverse repentinamente en contra del uso de células terapéuticas derivadas de esta fuente.

Prevenir el rechazo de las células trasplantadas sigue siendo un problema acuciante. Las líneas celulares genéricas listas para usar creadas a partir de células iPS o células madre embrionarias humanas se pueden utilizar cómodamente en cualquier momento, pero requieren una terapia inmunosupresora. El uso de células hechas a medida a partir de células sanguíneas o de la piel reprogramadas de una persona evita esa necesidad, pero producir esas células es extremadamente costoso y lleva muchas semanas. Sin embargo, puede haber otras formas de evitar el uso de inmunosupresores. La edición genética para hacer que las células sean menos visibles para el sistema inmunológico es un enfoque. Otro es proteger físicamente las células. Los investigadores de la diabetes, por ejemplo, están tratando de atrapar células de islotes dentro de cápsulas hechas de materiales biocompatibles y semipermeables. Las moléculas pequeñas, como la glucosa y la insulina, podrían fluir a través de esos materiales, pero las células inmunes grandes no.

Mientras se ponen a prueba estas terapias, los científicos están trabajando para ampliar su repertorio de células. Las neuronas productoras de dopamina A9, por ejemplo, no son responsables de todos los síntomas del Parkinson, que pueden incluir el deterioro cognitivo relacionado con la degeneración de las neuronas que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor. Los científicos están empezando a probar estas neuronas derivadas de células madre.

Llevará tiempo medir el verdadero valor de las células madre para la medicina regenerativa. Entre tanto, las expectativas científicas deben aportar seguridad y fiabilidad, sin alimentar falsas esperanzas en el corto plazo.



El cerebro regula la carga ósea mediante la interocepción esquelética de PGE2

El hueso es un tejido mecanosensible y sufre una remodelación constante para adaptarse al entorno de carga mecánica. Sin embargo, no está claro si las señales de las células óseas en respuesta al estrés mecánico se procesan e interpretan en el cerebro. **Feng Gao, Qimiao Hu, Wenwei Chen, Jilong Li, Cheng Qi, Yiwen Yan, Cheng Qian, Mei Wan, James Ficke, Junying Zheng y Xu Cao** descubrieron que el hipotálamo del cerebro regula la remodelación y la estructura óseas al percibir la concentración de prostaglandina E2 (PGE2) ósea en respuesta a la carga mecánica. Los niveles de PGE2 en los huesos son proporcionales a su carga de peso. Cuando la carga de peso cambia en los ratones suspendidos por la cola, las concentraciones de PGE2 en los huesos cambian en línea con los cambios en la carga de peso. La eliminación de la ciclooxigenasa-2 (COX2) en las células del linaje de osteoblastos o la inactivación del receptor 4 (EP4) en el nervio sensorial atenúa la formación ósea en respuesta a la carga mecánica. La inactivación de TrkA en el nervio sensorial también reduce significativamente la formación ósea inducida por la carga mecánica. La carga mecánica induce la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB) en el núcleo arqueado hipotalámico (ARC) para inhibir la expresión de la tirosina hidroxilasa (TH) simpática en el núcleo paraventricular (PVN) para la osteogénesis. La PGE2 elevada está asociada con la osteoartritis de tobillo (AOA) y el dolor. Estos datos demuestran que, en respuesta a la carga mecánica, la interocepción esquelética ocurre en forma de procesamiento hipotalámico de la señalización periférica impulsada por PGE2 para mantener la homeostasis ósea fisiológica, mientras que la PGE2 crónicamente elevada puede detectarse como dolor durante la AOA y como implicación de un posible tratamiento.

Gao, F., Hu, Q., Chen, W. et al. Brain regulates weight bearing bone through PGE2 skeletal interoception: implication of ankle osteoarthritis and pain. Bone Res 12, 16 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00316-w>

MYSM1 atenúa la osteoartritis al reclutar PP2A para desubiquitinar y desfosforilar RIPK2

La osteoartritis (OA), la enfermedad articular degenerativa más prevalente, se caracteriza por la degradación del cartílago y alteraciones patológicas en los tejidos circundantes. Actualmente, no existen tratamientos efectivos que modifiquen la enfermedad. **Kang Wei, Chuankun Zhou, Zixing Shu, Xingru Shang, Yi Zou, Wei Zhou, Huanhuan Xu, Yulin Liang, Tian Ma, Xuying Sun y Jun Xiao** estudiaron las funciones críticas de los dominios 1 tipo Myb, SWIRM y MPN (MYSM1) y su efector descendente, la proteína quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2), en la patogénesis de la OA y los mecanismos subyacentes. Sus hallazgos revelaron niveles reducidos de MYSM1 en el cartílago de pacientes con OA y modelos de ratón. La inactivación genética o inducida por adenovirus de MYSM1 exacerbó la progresión de OA en ratones, mientras que la sobreexpresión de MYSM1 la mitigó. Mecánicamente, MYSM1 inhibió las vías de señalización de NF-κB y MAPK. Por el contrario, RIPK2 aumentó significativamente los fenotipos similares a OA y activó las vías NF-κB y MAPK. La mutación Ripk2S176D aceleró la patogénesis de OA, mientras que el silenciamiento de Ripk2 o la mutación Ripk2S176A desactivó las vías NF-κB y MAPK, contrarrestando el papel de MYSM1. MYSM1 desubiquitina y desfosforila RIPK2S176 al reclutar la proteína fosfatasa 2 A (PP2A). Estos resultados sugieren que la focalización de MYSM1 o RIPK2 ofrece un potencial terapéutico prometedor para la OA.

Wei, K., Zhou, C., Shu, Z. et al. MYSM1 attenuates osteoarthritis by recruiting PP2A to deubiquitinate and dephosphorylate RIPK2. Bone Res 13, 3 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00368-y>

Discriminación de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica y las enfermedades comórbidas mediante metabolómica

El diagnóstico de enfermedades complejas como la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es complicado debido a la sintomatología diversa y la presencia de enfermedades comórbidas. Los pacientes con EM/SFC a menudo presentan múltiples problemas de salud, por lo tanto, la incorporación de comorbilidades en la investigación puede proporcionar una comprensión más precisa de la sintomatología y la gravedad de la enfermedad, para reflejar mejor las experiencias de los pacientes en la vida real.

Katherine Huang, Alex G. C. de Sá, Natalie Thomas, Robert D. Phair, Paul R. Gooley, David B. Ascher y Christopher W. Armstrong realizaron estudios de asociación y aprendizaje automático en 1194 individuos con EM/SFC con perfiles metabolómicos de resonancia magnética nuclear (RMN) de plasma sanguíneo y siete cohortes comórbidas exclusivas: hipertensión (n = 13 559), depresión (n = 2522), asma (n = 6406), síndrome del intestino irritable (n = 859), fiebre del heno (n = 3025), hipotiroidismo (n = 1226), migraña (n = 1551) y un grupo de control sin enfermedad (n = 53 009). Los autores presentan una perspectiva de lipoproteínas sobre la fisiopatología de EM/SFC, destacando las diferencias específicas de género e identificando asociaciones superpuestas con condiciones comórbidas, específicamente lípidos superficiales y cuerpos cetónicos a partir de 168 asociaciones significativas de biomarcadores individuales. Además, buscan y optimizan un algoritmo de aprendizaje automático, lo que resultó en un modelo predictivo que utiliza 19 características basales y nueve biomarcadores de RMN que podrían identificar EM/SFC con un AUC de 0.83 y un recuerdo de 0.70. Posteriormente, se derivó una puntuación multivariable de las mismas 28 características, que exhibieron una asociación ~2.5 veces mayor que el biomarcador individual principal.

Este estudio proporciona un flujo de trabajo analítico de extremo a extremo que explora la posible utilidad clínica que las puntuaciones de asociación pueden tener para EM/SFC y otras afecciones difíciles de diagnosticar mediante el uso de un planteamiento metabolómico.

Huang, K., G. C. de Sá, A., Thomas, N. et al. Discriminating Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and comorbid conditions using metabolomics in UK Biobank. Commun Med 4, 248 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00669-7>

Predicción de resultados de la rehabilitación de pacientes pediátricos después de cirugía de deformidad espinal con inteligencia artificial

La escoliosis idiopática del adolescente (EIA) es el tipo más común de escoliosis y afecta a entre el 1 y el 4% de los adolescentes. La *Scoliosis Research Society-22R* (SRS-22R), un instrumento de calidad de vida relacionada con la salud para la EIA, ha permitido a los ortopedistas medir los resultados subjetivos de los pacientes antes y después de la cirugía correctiva más allá de las mediciones radiográficas objetivas. Sin embargo, las investigaciones han revelado que no existe una correlación significativa entre la tasa de corrección de los principales parámetros radiográficos y las mejoras en los resultados informados por el paciente (PRO), lo que dificulta la incorporación de PRO en la planificación quirúrgica personalizada.

Wenqi Shi, Felipe O. Giuste, Yuanda Zhu, Ben J. Tamo, Micky C. Nnamdi, Andrew Hornback y colegas desarrollaron un sistema de planificación quirúrgica y asesoramiento habilitado por inteligencia artificial (IA) para la predicción de los resultados de rehabilitación posoperatoria de los pacientes con el fin de facilitar la atención personalizada de los pacientes con ictus isquémico agudo. En este análisis, se investiga una cohorte única de 455 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de fusión espinal en dos hospitales *Shriners Children's* desde 2010. En total, se utilizan 171 características clínicas preoperatorias para entrenar seis modelos de aprendizaje automático para la predicción de

resultados posoperatorios. Además, emplearon el análisis de explicabilidad para cuantificar la contribución de los parámetros radiográficos y de cuestionario preoperatorios en la predicción de los resultados quirúrgicos de los pacientes. Además, habilitaron una IA responsable calibrando la confianza del modelo para la intervención humana y mitigando las disparidades de salud para la equidad del algoritmo.

El mejor modelo de predicción logra un rendimiento del área bajo la curva operativa del receptor (AUROC) de 0.86, 0.85 y 0.83 para la predicción de la respuesta a las preguntas individuales del SRS-22R en tres horizontes temporales desde antes de la operación hasta 6 meses, 1 año y 2 años después de la operación, respectivamente. El estudio demuestra la eficacia del método de predicción propuesto para predecir otros resultados de rehabilitación del paciente en función de las diferencias clínicamente importantes mínimas (MCID) y las tasas de corrección en los tres horizontes temporales.

Con base en el análisis de relaciones, los autores sugieren prestar más atención a los parámetros sagitales (p. ej., lordosis, eje vertical sagital) y a la autoimagen del paciente más allá de los ángulos de Cobb principales para mejorar la toma de decisiones quirúrgicas para los pacientes con escoliosis aguda. En la era de la medicina personalizada, el sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas responsable basado en IA propuesto puede facilitar el asesoramiento preoperatorio y la toma de decisiones compartida en entornos clínicos del mundo real.

Shi, W., Giuste, F.O., Zhu, Y. et al. Predicting pediatric patient rehabilitation outcomes after spinal deformity surgery with artificial intelligence. Commun Med 5, 1 (2025).

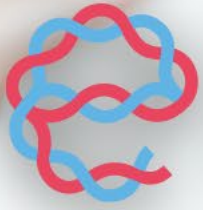
<https://doi.org/10.1038/s43856-024-00726-1>

Empagliflozina en pacientes no diabéticos con cálculos renales de calcio y ácido úrico

Se desconoce la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 para la prevención de cálculos renales en pacientes no diabéticos. En un ensayo de fase 2 cruzado, de un solo centro, doble ciego y controlado con placebo, 53 adultos (≥ 18 y < 75 años) con cálculos renales de calcio ($n = 28$) o ácido úrico (AU; $n = 25$) (al menos un evento previo de cálculos renales) sin diabetes ($HbA1c < 6.5\%$, sin tratamiento para la diabetes) fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina 25 mg una vez al día seguida de placebo o reverso (2 semanas por tratamiento). La aleatorización y el análisis se realizaron por separado para ambos tipos de cálculos. Los análisis primarios se llevaron a cabo en el conjunto por protocolo. Los resultados primarios fueron las razones de sobresaturación relativa de la orina (RSR) para oxalato de calcio (CaOx), fosfato de calcio (CaP) y AU, sustitutos validados para la recurrencia de los cálculos. Las reducciones de RSR preespecificadas ($\geq 15\%$) se cumplieron en ambos grupos de formadores de cálculos. En pacientes con cálculos de calcio, la empagliflozina redujo la RSR CaP (diferencia relativa con placebo, -36% ; intervalo de confianza del 95%, -48% a -21% ; $P < 0.001$), pero no la RSR CaOx y AU. En pacientes con cálculos AU, la empagliflozina redujo la RSR AU (-30% ; intervalo de confianza del 95%, -44% a -12% ; $P = 0.002$), pero no la RSR CaOx y CaP. No se produjeron eventos adversos graves o preespecificados. Por lo tanto, la empagliflozina redujo sustancialmente las RSR en adultos no diabéticos con cálculos renales de calcio y AU. Registro en ClinicalTrials.gov: NCT04911660.

Anderegg, M.A., Schietzel, S., Bargagli, M. et al. Empagliflozin in nondiabetic individuals with calcium and uric acid kidney stones: a randomized phase 2 trial. Nat Med (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03330-x>



euroespes
health



Aging

IL-23R es un biomarcador circulante y tisular del envejecimiento vinculado a la senescencia

La senescencia celular es un mecanismo de envejecimiento que se caracteriza por la detención del ciclo celular y un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Los estudios preclínicos demuestran que los fármacos senolíticos, que se dirigen a las vías de supervivencia de las células senescentes, pueden contrarrestar las afecciones asociadas con la edad que abarcan varios órganos. No se ha demostrado la eficacia comparativa de distintos fármacos senolíticos para modificar los biomarcadores del envejecimiento y la senescencia *in vivo*. **Chase M. Carver, Sonia L. Rodriguez, Elizabeth J. Atkinson, Andrew J. Dosch, Niels C. Asmussen y colegas** establecieron proteínas plasmáticas y transcripciones tisulares relacionadas con el envejecimiento y la senescencia que cambiaron en ratones macho y hembra viejos frente a ratones macho jóvenes. Investigaron la respuesta al tratamiento agudo con venetoclax, navitoclax, fisetina o luteolina frente a la eliminación de células senescentes transgénicas en ratones p16-InkAttac viejos. Descubrieron que los cambios dependientes de la edad en las proteínas plasmáticas, incluidos IL-23R, CCL5 y CA13, se revirtieron mediante senoterapéuticos, que correspondían a diferencias de expresión en los tejidos, en particular en el riñón. En el plasma de humanos a lo largo de la vida, IL-23R aumentó con la edad. Estos resultados revelan factores circulantes como mediadores candidatos de la transducción de señales interorgánicas asociadas a la senescencia y biomarcadores de impacto traduccional de la carga sistémica de células senescentes.

Carver, C.M., Rodriguez, S.L., Atkinson, E.J. et al. IL-23R is a senescence-linked circulating and tissue biomarker of aging. Nat Aging (2024). <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00752-7>

La proteómica plasmática identifica biomarcadores y cambios ondulantes 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) ($\beta = -0.838$, $P = 2.63 \times 10^{-10}$) y el factor de diferenciación del crecimiento 15 ($\beta = 0.825$, $P = 3.48 \times 10^{-11}$) 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. Revelaron cambios ondulantes en el proteoma plasmático a lo largo del envejecimiento cerebral y perfilaron 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. Estos hallazgos revelaron el panorama proteómico plasmático del envejecimiento cerebral y señalaron biomarcadores para trastornos cerebrales.

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>

Mapeo de microARNs en el cerebro de adultos mayores y su contribución genética a enfermedades neuropsiquiátricas

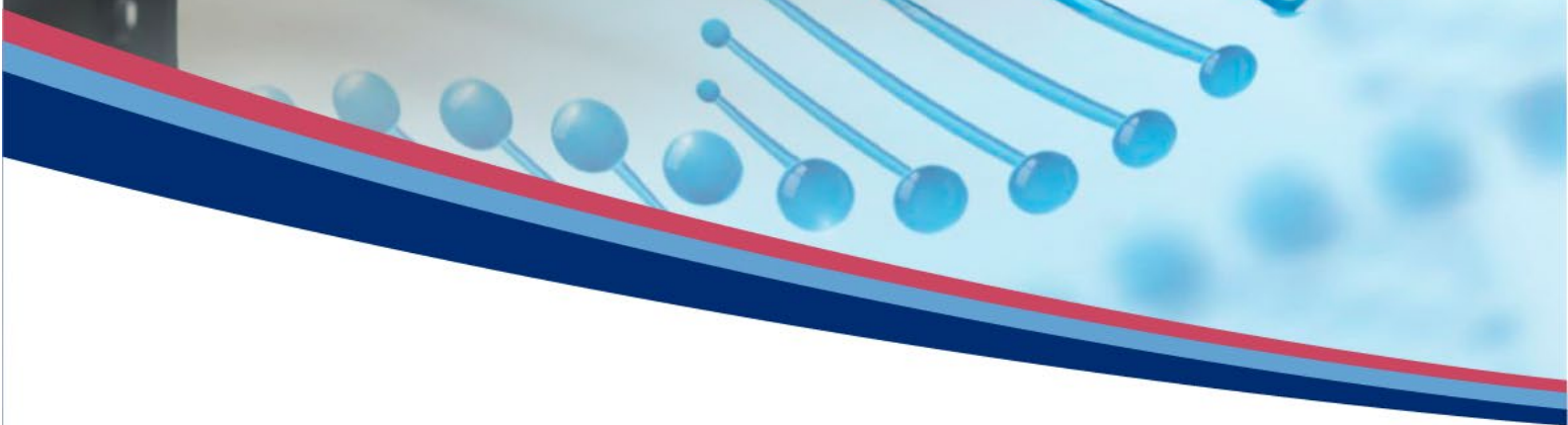
Los microARNs (miARN) desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión genética e influyen en muchos procesos biológicos. A pesar de su importancia, la comprensión de cómo la variación genética afecta la expresión de miARN en el cerebro y cómo esto se relaciona con los trastornos cerebrales sigue siendo limitada. **Selina M. Vattathil, Ekaterina S. Gerasimov, Se Min Canon, Adriana Lori, Sarah Sze Min Tan, Paul J. Kim, Yue Liu, Eric C. Lai, David A. Bennett, Thomas S. Wingo y Aliza P. Wingo** investigaron estas cuestiones mediante la identificación de *loci* de rasgos cuantitativos de expresión de microARN (miR-QTL), o variantes genéticas asociadas con los niveles de microARN en el cerebro, utilizando perfiles de secuenciación de ARN pequeño de todo el genoma de muestras de la corteza prefrontal dorsolateral de 604 donantes adultos mayores de ascendencia europea. En este trabajo, los autores demostraron que casi la mitad (224 de 470) de los microARN analizados tienen miR-QTL asociados, muchos de los cuales se encuentran en regiones reguladoras como los promotores y potenciadores cerebrales. También demostraron que los microARN intragénicos a menudo tienen una regulación genética independiente de sus genes hospedadores. Además, al integrar estos hallazgos con 16 estudios de asociación de todo el genoma de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos, identificamos microARN que probablemente contribuyan al trastorno bipolar, la depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Estos hallazgos hacen avanzar la comprensión de la regulación genética de los microARN y su papel en la salud y la enfermedad cerebrales.

Vattathil, S.M., Gerasimov, E.S., Canon, S.M. et al. Mapping the microRNA landscape in the older adult brain and its genetic contribution to neuropsychiatric conditions. Nat Aging (2024).

<https://doi.org/10.1038/s43587-024-00778-x>



europes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 6

Epigenética y Farmacoepigenética de la enfermedad de Alzheimer

Ramón Cacabelos

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

Índice:

Introducción

Epigenética

Metilación del ADN y genes patógenos

Modificaciones de histonas

Acetilación de histonas

Metilación de histonas

Fosforilación de histonas

Otras modificaciones de histonas

LncRNAs

Nuevos determinantes genéticos y epigenéticos

Eje intestino-cerebro

Farmacogenética y Farmacoepigenética

Genes patogénicos

Genes metabólicos

Genes Transportadores

Fármacos anti-demencia

Componente farmacoepigenético de nuevos tratamientos anti-Alzheimer

Introducción

Factores genómicos, epigenómicos, cerebrovasculares, metabólicos y ambientales están potencialmente involucrados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. El perfil sindrómico de la EA relacionado con la edad y el sexo refleja, al menos, un fenotipo tetravalente: (i) un componente neuropatológico (características clásicas: placas seniles, ovillos neurofibrilares, desarborización neurítica, pérdida neuronal); (ii) un componente neuroconductual: deterioro cognitivo, cambios conductuales, declive funcional; (iii) un componente biológico relacionado con la edad (fenotipos bioquímicos, hematológicos y metabólicos directos, indirectos y no relacionados); y (iv) fenotipos relacionados con el género. Los trastornos cardiovasculares (>40%), la aterosclerosis (>60%) y diferentes modalidades de daño cerebrovascular (>60%) también son frecuentes entre los pacientes con EA. La mayoría de estas anomalías bioquímicas, hematológicas y metabólicas presentan diferencias de género y pueden contribuir a acelerar el proceso de demencia. El tratamiento farmacológico de estas patologías concomitantes añade complejidad y riesgos a la intervención terapéutica multifactorial en pacientes con demencia. De gran relevancia es el tratamiento de la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y los trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares y neuropsiquiátricos. El tratamiento crónico de estas enfermedades aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas y toxicidad, agravando el cuadro clínico del paciente demente. En este contexto, la incorporación de protocolos farmacogenéticos y farmacoepigenéticos a la práctica clínica es fundamental para minimizar las interacciones fármaco-fármaco y las reacciones adversas, y optimizar el resultado terapéutico global, evitando efectos deletéreos sobre la función mental y la cognición.

Epigenética

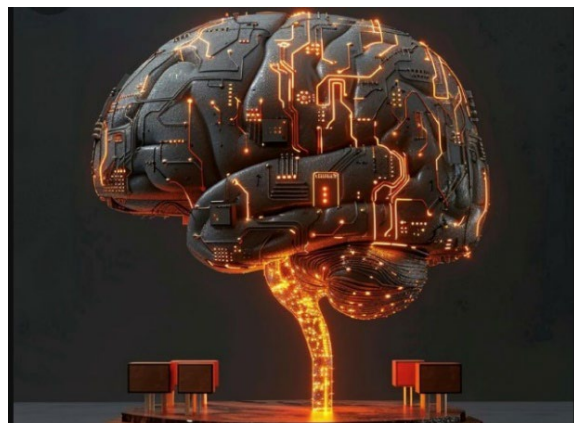
Metilación del ADN y genes patógenos

Los principales mecanismos epigenéticos pueden contribuir a la patología de la EA. Algunos estudios han caracterizado la metilación diferencial del ADN en varias regiones cerebrales de individuos con EA con resultados contradictorios. Muchos genes relacionados con la EA contienen sitios CpG metilados en sus regiones promotoras, y se ha informado de una disminución de la metilación del ADN en todo el genoma en la EA. La metilación del ADN (5-metilcitosina [5mC]) es uno de los diversos marcadores epigenéticos alterados en los cerebros con EA. Más recientemente, se ha prestado atención a la hidroximetilación del ADN (5-hidroximetilcitosina [5hmC]), la forma oxidada de 5mC. Mientras que la 5mC se asocia generalmente con la inhibición de la expresión génica, la 5hmC se ha asociado con el aumento de la expresión génica y está implicada en procesos celulares como la diferenciación, el desarrollo y el envejecimiento. Coppeters et al (2014) estudiaron los niveles de 5mC y 5hmC en el giro frontal medio (MFG) y el giro temporal medio (MTG) de pacientes con EA. Los niveles de 5mC y 5hmC aumentaron en el MFG y MTG con EA en comparación con los controles de la misma edad. Los niveles globales de 5mC y 5hmC se correlacionaron positivamente entre sí y con los marcadores de EA, incluidas las cargas de beta amiloide, tau y ubiquitina. En los cerebros control y con EA, los niveles de 5mC y 5hmC fueron bajos en los astrocitos y la microglía, pero elevados en las neuronas.

La actividad fagocítica correcta de la microglía es un requisito previo para mantener la homeostasis en el cerebro. Entre los mecanismos que regulan la fagocitosis de la microglía, las proteínas de dominio extraterminal (BET) y bromodominio (Brd2, Brd3 y Brd4), los lectores del código de acetilación que controlan la expresión génica en cooperación con los factores de transcripción, son actores relevantes. La inhibición farmacológica (JQ1) y genética (siRNA) de las proteínas BET en la línea celular microglial murina BV2 mostró que la inhibición de las proteínas BET redujo la actividad fagocítica de BV2; y el silenciamiento génico demostró que todas las isoformas BET existentes en el cerebro controlan la fagocitosis en la microglía. La atenuación de la expresión de Siglec1, Sirpb1a, Cd36, Clec7a, Itgam, Tlr3, Fcgr1, Cd14, Marco, Pld1, Fcgr2b, Anxa1, Tnf y Nod1 puede obtenerse mediante la inhibición de BET. JQ1 redujo significativamente la expresión de Cd33, Trem2 y Zyx (Matuszewska et al., 2022).

El estado de metilación de los elementos repetitivos (es decir, Alu, LINE-1 y SAT- α) es un contribuyente importante a los patrones globales de metilación del ADN. El estudio de los niveles globales de metilación del ADN para secuencias repetitivas de elementos nucleares intercalados largos 1 (LINE-1) en pacientes con EA y controles no proporcionó resultados claros. En un estudio, no se encontraron diferencias en los niveles de metilación de LINE-1 entre pacientes y controles; mientras que en otro se encontró que la metilación de LINE-1 aumentó en pacientes con EA en comparación con voluntarios sanos.

En la EA, se ha informado tanto de hipometilación como de hipermetilación de genes específicos. Más del 65% de 48 estudios sobre la metilación del ADN en la demencia informaron asociaciones significativas. La 5-hidroximetilcitosina media la desmetilación del ADN, es muy abundante en el cerebro y está regulada dinámicamente por las experiencias de vida. En la EA, se ha descubierto que 517 DhMR están asociados con placas neuríticas y 60 DhMR con ovillos neurofibrilares. La hidroximetilación del ADN en los cuerpos de los genes se correlaciona positivamente con la expresión de genes que actúan en cis. Los genes que muestran hidroximetilación diferencial se enriquecen con procesos neurobiológicos y se agrupan en categorías de ontología génica funcional.



Un estudio de asociación de todo el epigenoma (EWAS) en cerebros de pacientes con EA identificó 71 CpG asociados con la patología de la EA. Un EWAS más reciente capturó 130 CpG (~1,2 kb), 93 de los cuales son nuevos. De los 130 CpG, 57 sitios y 12 regiones génicas (ANK1, BIN1, RHBDF2, SPG7, PODXL) se asociaron con la carga amiloide. La metilación del ADN en algunas regiones se asoció con la expresión de genes cercanos (Palma-Gudiel et al., 2023).

Un estudio de EWAS en la corteza entorrinal (CE) de pacientes con EA identificó 12 sitios de citosina-fosfato-guanina (CpG) que mostraban una asociación significativa en todo el epigenoma con el estado de caso-control o la estadificación de la proteína tau de Braak. Cuatro de estos CpG, ubicados cerca de CNFN/LIPE, TENT5A, PALD1/PRF1 y DIRAS1, representan hallazgos novedosos. La integración de los niveles de DNAm con los datos de expresión de ARNm basados en la secuenciación de ARN generados en los mismos individuos mostró correlaciones significativas de DNAm-ARNm para 6 de los 12 CpG significativos. Las tasas de aceleración de la edad epigenética utilizando dos estimadores de "reloj epigenético" propuestos recientemente encontraron una asociación significativa con el envejecimiento epigenético acelerado en los cerebros de pacientes con EA (Sommerer et al., 2023).

Smith et al (2019) identificaron una posición significativa diferencialmente metilada en todo el experimento que reside en el gen WNT5B, una región diferencialmente hidroximetilada que consta de cuatro sondas que abarcan 104 bases en el gen FBXL16 y dos regiones diferencialmente metiladas: una que consta de dos sondas en una región de 93 pares de bases en el gen ANK1 y la otra que consta de seis sondas en una región de 99 pares de bases en el gen ARID5B. Tres regiones mostraron alteraciones en la citosina no modificada: dos sondas en una región de 39 pares de bases de ALLC, dos sondas en una región de 69 pares de bases en JAG2 y las mismas seis sondas en ARID5B que estaban diferencialmente metiladas. Los patrones de hipermetilación e hipohidroximetilación asociados con la enfermedad ANK1 en ocho sitios CpG en una región extendida de 118 pares de bases se replicaron en la corteza entorrinal de la EA.

El primer EWAS basado en núcleos neuronales y no neuronales clasificados de tejidos cerebrales humanos post mortem mostró que la clasificación celular mejora considerablemente la detección robusta de cambios de metilación del ADN relacionados con la enfermedad incluso en una cohorte relativamente pequeña. Se documentaron numerosos genes con firmas de metilación específicas del tipo celular y dinámicas de metilación diferencial asociadas con el envejecimiento específicamente en neuronas como CLU, SYNJ2 y NCOR2 o en la glía RAI1, CXXC5 e INPP5A. También se demostraron asociaciones específicas de neuronas o glía con la progresión de la etapa de EA-Braak en genes como MCF2L, ANK1, MAP2, LRRC8B, STK32C y S100B (Gasparoni et al., 2018).

En otro estudio EWAS para evaluar las diferencias de metilación del ADN utilizando muestras post mortem del giro temporal superior (STG) y del giro frontal inferior (IFG), se identificaron 5 y 14 posiciones metiladas diferencialmente (DMP) asociadas con patología (estadio de Braak). Estos sitios de citosina-fosfato-guanina (CpG) incluyeron el promotor asociado cg26263477 anotado a ABCA7 en el STG, y cg14058329 anotado al grupo de genes HOXA5/HOXA3/HOXA-AS3 y cg09448088 anotado a MCF2L en el IFG. Se replicaron las DMP informadas previamente anotadas a RMGA, GNG7, HOXA3, GPR56, SPG7, PCNT, RP11-961A15.1, MCF2L, RHBDF2, ANK1, PCNT, TPRG1 y RASGEF1C. Además, se identificaron 121 y 173 DMR asociados con patología en el STG y el IFG, respectivamente. De estos, los DMR anotados en 30 genes únicos también se identificaron como DMR significativos en la misma región cerebral en un metanálisis reciente, mientras que los DMR adicionales anotados en 12 genes se informaron como DMR en una región cerebral diferente o en un metanálisis de corteza cruzada. Los DMR significativos se enriquecieron en promotores, islas CpG y exones en el genoma. El análisis de enriquecimiento del conjunto de genes de DMP y DMR mostró que los conjuntos de genes involucrados en la neuroinflamación (diferenciación de la microglía), la neurogénesis y la cognición se enriquecieron (Li et al., 2020).

Wu et al (2023) diseccionaron las características de los perfiles de metiloma del ADN sanguíneo en pacientes chinos afectados por deterioro cognitivo leve (DCL) y EA e identificaron alteraciones significativas de los perfiles de metiloma en los leucocitos sanguíneos de DCL y EA. Un total de 2582

y 20 829 sitios CpG se metilaron de manera significativa y diferencial en la EA y el deterioro cognitivo leve, respectivamente. 441 posiciones metiladas diferencialmente (DMP), que se alinean con 213 genes únicos, se superpusieron en la EA frente al deterioro cognitivo leve, de las cuales 6 y 5 DMP se hipermetilaron e hipometilaron continuamente en el deterioro cognitivo leve y la EA, en relación con los sujetos sanos, respectivamente (p. ej., FLNC cg20186636 y AFAP1 cg06758191). cg18771300 mostró una alta potencia para predecir el deterioro cognitivo leve y la EA. Los genes superpuestos estuvieron involucrados principalmente en el transporte de neurotransmisores, la transmisión sináptica GABAérgica, la liberación de señales de la sinapsis, la secreción de neurotransmisores y la regulación de los niveles de neurotransmisores. El análisis de enriquecimiento de la expresión tisular reveló un subconjunto de genes potencialmente enriquecidos en la corteza cerebral asociados con el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer, incluidos SYT7, SYN3 y KCNT1.

Se encontró que la metilación del ADN del promotor de APP estaba disminuida en el cerebro de los casos de autopsia mayores de 70 años en comparación con los casos más jóvenes. El dominio intracelular de APP (AICD) ha surgido como un regulador epigenético clave de la expresión génica que controla una amplia gama de genes, incluida la propia APP, la enzima degradante de amiloide neprilisina y la acuaporina-1. El procesamiento anormal de la APP de la membrana celular neuronal se acompaña de niveles elevados de 24-hidroxicolesterol en suero humano y líquido cefalorraquídeo (LCR), un ligando endógeno del receptor X del hígado (LXR- α). Existe una vía epigenómica que conecta la activación de LXR- α con genes involucrados en la regulación de la producción aberrante de A β , lo que conduce a la generación de mediadores tóxicos e inflamatorios responsables de la muerte neuronal. La activación de LXR- α por sus ligandos endógenos o exógenos específicos da como resultado la sobreexpresión del gen PAR-4 y la supresión del gen AATF a través de su capacidad inherente para regular los genes que codifican SREBP y NF- κ B.



La sobreexpresión del gen PAR-4 se acompaña de una producción aberrante de A β seguida de la generación de ROS y la posterior muerte neuronal. La hemooxigenasa-1 inducida por A β puede asegurar la oxidación del colesterol para proporcionar ligandos endógenos para la activación sostenida de las vías epigenómicas neuronales dependientes de LXR- α , lo que conduce a la muerte neuronal en la EA.

El riesgo de sufrir EA es mayor en pacientes de madres afectadas por EA. El estudio de la descendencia de ratones transgénicos que albergan en heterocigosidad el transgén para sobreexpresar la versión doble mutante sueca de la proteína precursora amiloide humana (hA β PPswe) reveló que la descendencia portadora de hA β PPswe de madres Tg2576 muestra un fenotipo agravado similar al de la EA, lo que sugiere la existencia de una impronta materna en la descendencia de tipo salvaje que confiere una mayor facilidad para iniciar una cascada neurodegenerativa similar a la de la EA. En un modelo de ratón de EA, la eliminación de Hdac1 y Hdac2 en la microglía, pero no en las células neuroectodérmicas, da como resultado una disminución en la carga amiloide y mejora el deterioro cognitivo al mejorar la fagocitosis amiloide microglial.

La presenilina 1 (PSEN1) está modulada por la metilación del ADN en células de neuroblastoma y ratones con EA en un modelo experimental de metabolismo de un carbono alterado nutricionalmente. Estudios realizados en cultivos de células neuronales humanas revelaron que la privación de folato y otras vitaminas B del medio resultó en una modificación epigenética del gen PSEN1.

Varios genes patógenos (APP, PS1, APOE, BACE) y muchos otros genes de susceptibilidad relacionados con la EA contienen sitios CpG metilados. La región promotora del gen APP está hipometilada, lo que contribuye a una posible mejora de la producción de A β ; sin embargo, algunos autores no han informado de cambios relevantes en la metilación de APP, con una deriva epigenética en muestras de EA. La expresión de BACE y PS1 aumenta después de la hipometilación inducida por la privación de folato, y se restaura cuando la deficiencia de folato se complementa con SAM. El A β puede inducir una hipometilación en todo el genoma acompañada de una regulación positiva de los genes implicados en la neuroinflamación (TNF) y la apoptosis (caspasa-3), que contribuyen a la producción de A β , con lo que el proceso entra en un círculo vicioso.

El gen APOE presenta una estructura bimodal, con un promotor pobre en CpG hipometilado y una isla 3'-CpG completamente metilada, que contiene las secuencias del haplotipo APOE4. Según Wang et al, los cambios epigenéticos aberrantes en esta isla CpG pueden contribuir a la patología de la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD). Una isla CpG hipermetilada está presente dentro del gen APOE. La secuencia APOE4 puede cambiar la función epigenética de la isla metilada 3'-CpG, ya que el alelo APOE4 induce una transición de C a T que está involucrada en una pérdida de una unidad CpG metilable. Los portadores de APOE4 muestran un riesgo dependiente de la dosis, y el nivel relativo de ARNm de APOE4 aumenta en la EA en comparación con los controles, lo que indica que la variabilidad en la expresión neuronal de APOE contribuye al riesgo de enfermedad.

La presencia de un alelo ϵ 4 cambia el panorama de metilación del ADN de la CGI APOE y dicha alteración epigenética puede contribuir a la susceptibilidad a la EA. Hay una disminución específica de tejido en la metilación del ADN en dos regiones diferencialmente metiladas (DMR) específicas de la EA. Una DMR estaba completamente desmetilada en una subpoblación de genomas, posiblemente debido a un subconjunto de células cerebrales que portaban perfiles de metilación de APOE desviados (Foraker et al., 2015).

Las variaciones genéticas en APOE y los genes proximales (PVRL2, TOMM40 y APOC1) están asociadas con la función cognitiva y la demencia. Al menos ocho sitios CpG en tres genes (PVRL2, TOMM40 y APOE) muestran una asociación inversa entre el nivel de metilación y el recuerdo diferido, una medida de la memoria, después de ajustar por edad y sexo. Los ocho CpG están ubicados en islas CpG (CGI) o plataformas CGI, y seis de ellos están en regiones promotoras. La educación y el estado de portador de APOE ϵ 4 modifican el efecto de la metilación en cg08583001 (PVRL2) y cg22024783 (TOMM40), respectivamente. Los niveles de metilación en múltiples CpG en la región genómica APOE están inversamente asociados con el recuerdo diferido durante el envejecimiento cognitivo normal, incluso después de tener en cuenta los predictores genéticos conocidos para la cognición.

Los mecanismos de penetración incompleta de los impactos modificadores del riesgo de los alelos APOE ϵ 2 y ϵ 4 en la EA son poco conocidos. El análisis de todo el genoma de las diferencias en los patrones de desequilibrio de ligamiento (LD) en la EA para explorar si la asociación del alelo APOE ϵ 2 (rs7412) y el alelo ϵ 4 (rs429358) con la EA está modulada por polimorfismos autosómicos mostró 24 polimorfismos autosómicos (intercromosómicos) y 57 (intracromosómicos) con diferencias significativas en LD con rs7412 o rs429358, respectivamente, entre sujetos con EA y sujetos no afectados. Los alelos menores de 4 polimorfismos intercromosómicos y 10 intracromosómicos ejercieron efectos moduladores significativos sobre los riesgos de EA asociados a ϵ 2 y ϵ 4, respectivamente, e identificaron asociaciones independientes de ϵ 2 (rs2884183, 11q22.3) e independientes de ϵ 4 (rs483082, 19q13.32) con la EA. Los procesos ligados a ϵ 2 y/o ϵ 4 afectan el metabolismo de lípidos y lipoproteínas y la organización de las uniones celulares, lo que puede contribuir a la patogénesis de la EA (Nazarian et al., 2022).



ApoE4, a diferencia de apoE2, tiene residuos de arginina en las posiciones 112 y 158 en lugar de cisteínas en la última isoforma. En ApoE3, la Cys en el residuo 158 se reemplaza por un residuo de arginina. Esta composición diferencial de aminoácidos de los tres genotipos de APOE tiene una profunda influencia en la estructura, las propiedades de unión y las múltiples funciones de esta lipoproteína. El cerebro con EA está sometido a un alto grado de estrés oxidativo, incluido el asociado con los oligómeros del péptido β amiloide ($A\beta$). La peroxidación lipídica produce la molécula altamente reactiva y neurotóxica, 4-hidroxinonenal (HNE), que forma enlaces covalentes con residuos de cisteína (Cys), así como con residuos de Lys e His. La Cys modificada covalentemente altera significativamente la estructura y

la función de las proteínas modificadas. La HNE unida a residuos de Cys en ApoE2 y ApoE3 reduce la posibilidad de que la HNE dañe otras proteínas. La ApoE4, que carece de residuos de Cys, no puede eliminar la HNE, lo que permite que esta última molécula neurotóxica provoque la modificación oxidativa de las proteínas neuronales y la muerte celular final. Esta falta de actividad de eliminación de HNE en ApoE4 contribuye a la asociación de la herencia de APOE4 y el aumento del riesgo de desarrollar EA. Los ratones de reemplazo dirigido en los que el gen de ratón de ApoE se reemplaza por separado por los genes humanos APOE2, APOE3 o APOE4, mientras se mantiene el promotor de ratón, aseguran la ubicación y la cantidad correctas de la isoforma de proteína humana. Los ratones de reemplazo dirigido APOE humanos se han utilizado para investigar la noción de que el daño oxidativo y la muerte de las neuronas en la EA y sus etapas anteriores están relacionadas con el genotipo APOE (Butterfield et al., 2020).

Los portadores de APOE ϵ 4 tienen peores rendimientos de memoria en comparación con los no portadores de APOE ϵ 4 y esta condición depende de la edad y el sexo. Los estudios para evaluar si las asociaciones entre el estado de APOE ϵ 4 y la memoria varían según las tasas de envejecimiento biológico revelaron que las mujeres portadoras de APOE ϵ 4 con tasas lentas de GrimAge tenían rendimientos de memoria significativamente mejores en comparación con las mujeres portadoras de APOE ϵ 4 de envejecimiento rápido y promedio (O'Shea et al., 2023).

Las mutaciones del gen TREM2 están asociadas con la EA. Smith et al demostraron un aumento de la metilación del ADN en el giro temporal superior del cerebro con enfermedad de Alzheimer en un sitio CpG ubicado 289 pb antes del sitio de inicio de la transcripción del gen TREM2 en 3 cohortes de estudio independientes.

El gen clusterina (CLU) (apolipoproteína J, ApoJ), junto con APOE, influye en la agregación y la depuración de $A\beta$. Los niveles de CLU aumentan en la enfermedad de Alzheimer y pueden estar asociados con la atrofia cerebral, la gravedad de la enfermedad y la progresión clínica. La región promotora de CLU contiene un dominio de metilación rico en CpG. El efecto desmetilante de la 5-aza-2'-desoxicitidina en las líneas celulares del cáncer de próstata aumenta la expresión de CLU.

La tau hiperfosforilada es responsable de la formación de ovillos neurofibrilares (NFT). Los cambios en el estado de metilación difieren entre los sitios de unión de los factores de transcripción del promotor de tau. Se encontró que los sitios de unión para GCF (factor quimiotáctico de granulo/citos), responsable de la represión de promotores ricos en GC, estaban hipometilados, mientras que los sitios de unión para el activador transcripcional SP1 (factor de especificidad 1) estaban hipermetilados. Los altos niveles de Hcy pueden inducir la hiperfosforilación de tau, la formación de NFT y la formación de SP a través de la

inhibición de las metiltransferasas y la hipometilación de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), una enzima desfosforilante de la tau fosforilada. En ratones transgénicos APP^{swe}/presenilina (PS) 1 (A246E), la metilación de PP2A en el sitio L309 está disminuida, en paralelo con el aumento de la fosforilación de tau en los sitios Tau-1 y PHF-1. A β ₂₅₋₃₅ induce la desmetilación y mejora la fosforilación de tau. La hipometilación de PP2A puede conducir a la hiperfosforilación de tau y la formación de NFT.

El empalme aberrante de la proteína tau y el aumento del nivel de retención de intrones están relacionados con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. El análisis bioinformático reveló una mayor retención del intrón 11 en el gen Tau en la corteza prefrontal lateral dorsal de mujeres con enfermedad de Alzheimer. La retención del intrón 11 introduce un codón de terminación prematuro, lo que da como resultado la producción de la proteína Tau_{11i} truncada. La proteína Tau_{11i} está más enriquecida en el hipocampo, la amígdala, el lóbulo parietal, temporal y frontal de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que indica que el ARN mensajero de Tau con el intrón retenido se traduce *in vivo* en lugar de estar sujeto a una descomposición mediada por sinsentidos. En comparación con la isoforma Tau₄₄₁ de longitud completa, la Tau_{11i} expresada ectópicamente forma especies de mayor peso molecular, está enriquecida en la fracción insoluble en sarcosilo y exhibe una mayor estabilidad proteica en el ensayo de cicloheximida. La expresión estable de Tau_{11i} también muestra una colocalización más débil con la α -tubulina de la red de microtúbulos en neuronas corticales maduras humanas en comparación con Tau₄₄₁. La Tau_{11i} endógena está enriquecida en la fracción insoluble en sarcosilo en el hipocampo de la EA y forma agregados que colocalizan débilmente con la estructura tipo fibrilla de Tau_{4R} en el lóbulo temporal de la EA (Ngian et al., 2022).

En la patología de la EA, los niveles de proteína Tau aumentan progresivamente desde las primeras etapas patológicas. La expresión alterada de Tau provoca un desequilibrio de la localización subcelular de Tau en el citosol y en el compartimento nuclear, lo que conduce a disfunción sináptica, muerte celular neuronal y neurodegeneración como consecuencia. TRIM28 y HDAC1, como remodeladores epigenéticos, tienen un papel relevante en la actividad sináptica. La expresión alterada de Tau en la línea celular neuronal SH-SY5y no afecta la expresión de TRIM28 y HDAC1, pero induce una reducción subcelular de HDAC1 en el compartimento nuclear. La actividad reducida de HDAC1 modula la expresión de genes sinápticos de una manera comparable a la observada por niveles aumentados de Tau (Siano et al., 2023).

En ratones transgénicos MAPT P301L (rTg4510) con EA y en cerebros con EA, la expresión neuronal del receptor de adenosina 1 (Adora1 o A1R) está excesivamente elevada. Se descubrió que la regulación positiva de A1R dependía de la patología de tau y estaba regulada postranscripcionalmente por Mef2c a través de miR-133a-3p. La reconstrucción de la señal miR-133a-3p/A1R rescató eficazmente los deterioros sinápticos y de memoria en ratones con EA. El A1R neuronal promueve la liberación de lipocalina 2 (Lcn2) y da como resultado la activación de los astrocitos. El silenciamiento de Lcn2 neuronal en ratones con EA mejora la activación de los astrocitos y restaura la plasticidad sináptica y el aprendizaje/memoria (Zhou et al., 2023).

La inflamación cerebral generalmente acompaña y acelera la neurodegeneración. Jin et al (2021) estudiaron un mecanismo microglial en el que la proteína de unión a poliglutamato 1 (PQBP1) detecta las proteínas tau 3R/4R extrínsecas mediante interacción directa y desencadena una respuesta inmune innata al activar una vía de estimulación de genes de interferón (STING) de la sintasa de GMP-AMP cíclico (cGAS). La depleción inducible por tamoxifeno y específica de la microglía de PQBP1 en cultivo primario *in vitro* y cerebro de ratón *in vivo* muestra que PQBP1 es esencial para la detección de tau para inducir la translocación nuclear del factor nuclear κ B (NF κ B), la transcripción dependiente de NF κ B de genes de inflamación, la inflamación cerebral *in vivo* y, finalmente, el deterioro cognitivo del ratón. PQBP1 es un receptor intracelular en la vía cGAS-STING no solo para el ADNc del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sino también para la proteína tau. Esto caracteriza un mecanismo de inflamación cerebral que es común en las infecciones virales y los trastornos neurodegenerativos.

El neurotransmisor excitador glutamato moldea el aprendizaje y la memoria. La lisina desmetilasa KDM6B se expresa en neuronas excitadoras y disminuye en el hipocampo con la edad. La inactivación condicional de KDM6B en neuronas excitadoras reduce la densidad de espinas, el número de vesículas sinápticas y la actividad sináptica, y perjudica el aprendizaje y la memoria sin efecto sobre la morfología cerebral en ratones. KDM6B regula positivamente el transportador de glutamato vesicular 1 y 2 (VGLUT1/2) en neuronas a través de la desmetilación de H3K27me₃ en sus promotores.

Tau interactúa y recluta a KDM6B en los promotores de Slc17a7 y Slc17a6, lo que conduce a una disminución en los niveles locales de H3K27me3 y la inducción de la expresión de VGLUT1/2 en neuronas, que se puede prevenir mediante la pérdida de Tau. La expresión ectópica de KDM6B, VGLUT1 o VGLUT2 restaura la densidad de espinas y la actividad sináptica en neuronas corticales deficientes en KDM6B (Wang et al., 2022).

La acumulación anormal de proteína tau en oligómeros contribuye a la disfunción neuronal. La reducción del nivel de tau es potencialmente capaz de prevenir su acumulación. El tiol libre en Cys-322 es determinante para la estabilidad de tau. La aplicación de agentes bloqueadores de tiol como NEM o MMTS bloquea el tiol, desestabiliza la proteína tau y previene su formación de oligómeros. Una proteína que interactúa con tau (selenoproteína W) atenúa la acumulación de tau al formar un enlace disulfuro entre SelW Cys-37 y tau Cys-322. Estos hallazgos informados por Chen y colegas podrían representar una nueva estrategia anti-Tau en el tratamiento de la EA.

El *locus coeruleus* (LC) contiene el grupo más grande de neuronas noradrenérgicas que inervan el telencéfalo. El TC es una región vulnerable a la patología de ovillos neurofibrilares (NFT) en el envejecimiento y la EA. Andrés-Benito et al identificaron una disminución de la metilación del ADN del gen de la proteína que interactúa con la katanina (KIAA0566) vinculada a la edad y la presencia de patología NFT. La expresión del ARNm de KIAA0566 disminuye en casos con patología NFT acompañada de un patrón similar de expresión de proteína reducida selectiva p80-katanina en neuronas con NFT. Dado que la katanina es una proteína importante que corta los microtúbulos y KIAA0566 se une e interactúa con ella, la desregulación de la vía de señalización de la katanina puede tener implicaciones en la regulación de la homeostasis de los microtúbulos en neuronas LC con NFT. Varios componentes del ciclo celular (P16, P21, P27, P53, RB1, ciclina B2, producto proteico del marco de lectura abierto alternativo [ARF]) y de las vías de apoptosis (caspasa 1, 3, 7, 8, 9) están regulados por la metilación del ADN y parecen estar sobreexpresados en las neuronas de la EA. SORBS3 (vinexina, SCAM-1 o SH3D4), que codifica una molécula de adhesión celular expresada en neuronas y glía, se hipermetila progresivamente con la edad. S100A2, un miembro de la familia S100 de proteínas de unión al calcio, que exhibe una disminución dependiente de la edad en la metilación del ADN más adelante en la vida, también se hipermetila en la EA.

Las chaperonas pueden tener un papel crucial en la EA debido a su participación en el control de calidad de las proteínas, el plegamiento y la degradación. Silva et al investigaron los niveles de metilación del ARNm y del ADN promotor de dos chaperonas, HSPA8 y HSPA9, en tejido cerebral post mortem (cortezas entorrinal y auditiva e hipocampo) de sujetos sanos de edad avanzada y con EA, así como en sangre periférica de pacientes sanos de edad avanzada y con EA. No se observaron cambios en la expresión periférica de HSPA8 y HSPA9 entre los controles de edad avanzada y la EA. Se observó una regulación negativa significativa de HSPA8 y HSPA9 en la EA en las tres regiones cerebrales en comparación con los controles.

Se ha informado de una asociación de la proteína 1 que contiene el dominio M20 de la peptidasa (PM20D1) con la EA. PM20D1 es un *locus* de rasgo cuantitativo de metilación y expresión acoplado a un haplotipo asociado con el riesgo de EA, que muestra características similares a las de un potenciador y contacta con el promotor PM20D1 a través de un bucle de cromatina mediado por el factor de unión CCCTC dependiente del haplotipo. La expresión de PM20D1 aumenta después de las agresiones neurotóxicas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en las etapas sintomáticas en el modelo murino APP/PS1 de la enfermedad de Alzheimer y en pacientes con enfermedad de Alzheimer que son portadores del haplotipo sin riesgo. El aumento o la disminución de la expresión de PM20D1 reduce y agrava las patologías relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, respectivamente, lo que sugiere que PM20D1 podría contribuir a la neuroprotección contra la enfermedad de Alzheimer.

Las modificaciones epigenéticas del ADN mitocondrial (ADNmt) podrían estar implicadas en la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (EAt). Los niveles de metilación de la región D-loop del ADNmt en el ADN sanguíneo de pacientes con EAt muestran una reducción de alrededor del 25% en la enfermedad de Alzheimer. Hay una disminución de la metilación de la región D-loop en el ADN de sangre periférica de LOAD, lo que sugiere un papel potencial para las epimutaciones del mtADN en la patogénesis de la EA.

Smith et al identificaron una metilación elevada del ADN asociada con la neuropatología a lo largo de una región de 48 kb que abarca 208 sitios CpG dentro del grupo de genes HOXA en el cromosoma 7. Se encontraron altos niveles de proteína CXCL10 en la corteza prefrontal de pacientes con EA. El gen *Dlg4* codifica la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD95), una proteína sináptica importante que agrupa los receptores de glutamato y es fundamental para la plasticidad. Los niveles de PSD95 disminuyen en el envejecimiento y la EA.

En resumen, los cambios de metilación del ADN están presentes en los genes relacionados con la EA; algunos de estos genes están hipermetilados (MTHFR, Neprilisina, MAPT, APOE, SORB3), mientras que se ha descubierto que otros están hipometilados (APP, BACE, PSEN1, PP2A, S100A2, CREB5). La metilación del ADN de las unidades CpG por las metiltransferasas del ADN (DNMT) altera la unión de los factores de transcripción y atrae proteínas del dominio de unión a metil-CpG que están asociadas con el silenciamiento de genes y la compactación de la cromatina. Se descubrió una asociación entre el SNP rs1187120 en DNMT3A y el declive anual en el funcionamiento cognitivo, lo que sugiere que DNMT3A modera el declive cognitivo en sujetos con deterioro cognitivo leve.

Modificaciones de histonas

Una pequeña cantidad de información reciente sugiere que existen modificaciones de histonas en la EA: (i) la acetilación de histonas se reduce en los tejidos cerebrales de la EA y en los modelos transgénicos de la EA; (ii) los niveles de HDAC6, una proteína que interactúa con tau y un potencial modulador de la fosforilación y acumulación de tau, aumentan en las regiones corticales e hipocámpales en la EA; los ratones que carecen de HDAC6 son cognitivamente normales, pero la reducción de los niveles endógenos de HDAC6 restaura el aprendizaje y la memoria y la acetilación de α -tubulina; (iii) la SIRT1 disminuye en la corteza parietal de los pacientes con EA, y la acumulación de A β y tau en los cerebros con EA podría estar relacionada con la pérdida de SIRT1, ya que la SIRT1 puede reducir la producción de A β , activando la transcripción de ADAM10; (iv) en los cerebros de gemelos discordantes para la EA, la trimetilación de H3K9, un marcador de silenciamiento genético, y la condensación de la estructura de la heterocromatina, aumentan en la corteza temporal y el hipocampo del gemelo con EA en comparación con el gemelo sin neuropatología de EA; (v) la fosforilación de H3S10, un regulador clave en la compactación de la cromatina durante la división celular, aumenta en el citoplasma de las neuronas del hipocampo en los casos de EA; (vi) la evidencia de daño al ADN, reflejada por H2AX fosforilado en Ser139, está presente en los astrocitos del hipocampo de pacientes con EA; (vii) la potenciación a largo plazo (LTP) y los déficits de memoria en ratones transgénicos APP/PS1 podrían estar mediados en parte por una acetilación disminuida de H4; la mejora del nivel de acetilación de histonas restaura el aprendizaje después de una disfunción sináptica; (viii) la acetilación de H3 y H4 aumenta en neuronas 3xTg-AD en relación con neuronas no transgénicas; (ix) la translocación nuclear del inhibidor de la diferenciación 1 que interactúa con EP300 (EID1), una proteína inhibidora de CBP/p300, aumenta en las neuronas corticales de pacientes con EA, y se informa que la sobreexpresión de EID1 reduce la LTP hipocámpal y perjudica la función cognitiva al inhibir la actividad de la acetiltransferasa CBP/p300 y alterar la estructura neuronal; (x) la formación de la memoria conduce a un aumento transitorio de la acetilación en los residuos de lisina dentro de H2B, H3 y H4; (xi) la inhibición de HDAC induce el brote dendrítico, aumenta el número sináptico y mejora la memoria a largo plazo; (xii) la sobreexpresión de HDAC2 neuronal disminuye la densidad de espinas dendríticas, el número de sinapsis, la plasticidad sináptica y la formación de la memoria, y la deficiencia de HDAC2 aumenta el número de sinapsis y la facilitación de la memoria; (xiii) HDAC4 está involucrado en el aprendizaje y la plasticidad sináptica, y la inhibición selectiva de la actividad de

HDAC4 puede deteriorar el aprendizaje y la memoria; (xiv) el tratamiento de neuronas del hipocampo con inhibidores de HDAC facilita la expresión de Bdnf a través de la hiperacetilación de histonas en los promotores de Bdnf; (xv) la metilación de histonas (H3K4) participa en la regulación de la expresión de Bdnf y la formación de la memoria; (xvi) la metilación de histonas también facilita la consolidación de la memoria junto con la acetilación de histonas; la inhibición de las HDAC con butirato de sodio (NaB) provoca un aumento de la trimetilación de H3K4 y una disminución de la dimetilación de H3K9 en el hipocampo después del condicionamiento del miedo; (xvii) la acetilación, metilación y fosforilación de la histona H3 aumenta en la corteza prefrontal de ratones Tg2576, y la acetilación de la histona H4 aumenta en las neuronas CA1 del hipocampo de estos ratones transgénicos.

Acetilación de histonas

La acetilación de histonas está involucrada en algunos mecanismos cruciales, como las funciones cognitivas, la memoria y el aprendizaje, la respuesta al estrés, la plasticidad sináptica, la reparación del daño del ADN y la muerte neuronal. Las alteraciones en H3K9ac se correlacionaron con la patología asociada a tau y los cambios en la remodelación de la cromatina en la corteza prefrontal de pacientes con EA. En un análisis de todo el epigenoma de H3K27ac realizado en la corteza entorrinal de pacientes con EA, H3K27ac se enriqueció en genes involucrados en la patología A β y tau, así como en regiones que representan variantes asociadas a LOAD. Un estudio multiómico mostró un enriquecimiento de H3K27ac y H3K9ac y una pérdida de H3K122ac en el lóbulo temporal de pacientes con EA. Estas anomalías se asociaron con la regulación positiva de genes asociados a la cromatina y la transcripción, como CREBBP, EP300 y TRRAP, que codifican HAT, incluidos los responsables de la acetilación de H3K9/K27, lo que sugiere una reconfiguración del epigenoma como mecanismo involucrado en la patología de la EA (Nativio et al., 2020).

Se encontró que los niveles de expresión de proteína y ARNm de SIRT6 disminuyeron en los cerebros de pacientes con EA y en un modelo de ratón FAD. Las células del hipocampo de ratón tratadas con A β 42 también mostraron niveles disminuidos de SIRT6, junto con niveles aumentados de acetilación de H3K9 y H3K56, que son objetivos de SIRT6. La sobreexpresión de SIRT6 redujo los niveles de γ H2AX, un marcador de daño del ADN, y el daño del ADN inducido por A β 42 (Jung et al., 2016).

Además de SIRT6, se ha informado que SIRT1 desempeña un papel protector importante en los síntomas asociados a la EA. SIRT1 desacetila los residuos de histonas H1, H2 y H4 y otras proteínas no histonas, como p53, NF- κ B y RAR β , y a menudo está implicada en respuestas antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas, así como en un papel en la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje (Jung et al., 2016).

Se cree que la sobreexpresión de SIRT1 reduce los niveles de péptido A β a través del aumento de la α -secretasa y, en consecuencia, la activación preferencial de la vía no amiloidogénica de escisión de APP. También se informa que previene la activación de la liberación mediada por microglía de factores proinflamatorios debido a la toxicidad de A β (Bonda et al., 2011).

La inhibición de HDAC3 en un modelo de ratón con EA aumentó la acetilación de histonas H3 y H4 y disminuyó la acumulación de A β y la fosforilación de tau, al tiempo que mejoró el aprendizaje y la memoria en dichos animales. Resultados similares en la acumulación de A β y la fosforilación de tau también se observaron en neuronas cultivadas derivadas de pacientes con EA portadores de APOE ϵ 4 (Janczura et al., 2018).

El envejecimiento es un factor de riesgo importante para la EA. El estado de la cromatina (H4K16ac) se ha relacionado con el envejecimiento y la neurodegeneración asociada a la edad. Nativio et al compararon enriquecimiento de H4K16ac en todo el genoma en el lóbulo temporal lateral de individuos con EA contra controles cognitivamente normales tanto más jóvenes como mayores y descubrieron

que, si bien el envejecimiento normal conduce al enriquecimiento de H4K16ac, la EA implica pérdidas dramáticas de H4K16ac en la proximidad de genes vinculados al envejecimiento y la EA.

Las sirtuínas (SIRT, homólogo de la regulación silenciosa de la información del tipo de apareamiento 2 en levadura) son histonas desacetilasas dependientes de NAD involucradas en el envejecimiento y la longevidad. Los niveles de ARNm y proteína de SIRT3 disminuyen en la corteza cerebral de la enfermedad de Alzheimer, y Ac-p53 K320 aumenta en las mitocondrias de la enfermedad de Alzheimer. SIRT3 previene la disfunción mitocondrial inducida por p53 y el daño neuronal de una manera dependiente de la actividad de la desacetilasa. El p53 dirigido a las mitocondrias (mito-p53) reduce la expresión de los genes ND2 y ND4 codificados por el ADN de las mitocondrias, lo que da como resultado un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y una reducción del consumo de oxígeno mitocondrial. Las expresiones de los genes ND2 y ND4 disminuyen en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Existen elementos de unión a p53 en el genoma mitocondrial humano y una mayor ocupación de p53 del ADN mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer. La sobreexpresión de SIRT3 restaura la expresión de ND2 y ND4 y mejora el consumo de oxígeno mitocondrial al reprimir la actividad mitocondrial de p53. La disfunción de SIRT3 conduce a daño neuronal y mitocondrial mediado por p53 en la EA. Mahady et al estudiaron los niveles de histona desacetilasa de la corteza frontal (HDAC) y sirtuína (SIRT) en la EA y descubrieron que la HDAC6 aumentaba durante la progresión de la enfermedad, mientras que la SIRT1 disminuía.

La expresión de SIRT1 disminuye y la expresión de miR-132 y miR-212 (miRNAs involucrados en la regulación de SIRT1) aumenta en las líneas celulares linfoblastoides (LCL) y el tejido cerebral de pacientes con EA. La expresión de SIRT1 es mayor en los centenarios que en los sujetos de la misma edad. Una expresión alta de SIRT1, posiblemente mediada por una menor expresión de miR-132 y miR-212, podría proteger a las personas mayores de la demencia.

Metilación de histonas

Se observó un aumento de los niveles de H3K9me2, una modificación represiva de las histonas, en la corteza prefrontal de un modelo murino de EA familiar (FAD). También aumentaron los niveles de expresión de los genes que codifican las HAT que catalizan la dimetilación de H3K9, Ehmt1 y Ehmt2, así como sus niveles de proteína. Otro modelo murino de EA también presentó niveles aumentados de H3K9me2 en la corteza prefrontal. Los niveles de H3K9me2 también aumentaron en la corteza prefrontal de pacientes con EA, así como los niveles de expresión de EHMT1, pero no de EHMT2. Además, los niveles aumentados de H3K9me2 en el modelo murino de FAD se asociaron con niveles disminuidos de las subunidades de los receptores de glutamato AMPA y NMDA. Tras el tratamiento con inhibidores de EHMT1/2, se revirtieron los cambios en los niveles de expresión de los receptores de glutamato y H3K9me2, lo que agrega más evidencia de desregulación epigenética en la EA y sugiere una estrategia terapéutica dirigida a la metilación de histonas para el tratamiento de la EA (Zheng et al., 2019).



La H3K9me2 aumenta en las neuronas corticales e hipocampales de ratones sometidos a exposición a hipoxia inducida, una condición que aumenta la producción y deposición de A β . Dichos aumentos en H3K9me2 se encontraron en el promotor de neprilisina (NEP), un gen que codifica una de las proteínas responsables de la degradación del péptido A β . La regulación negativa de NEP está asociada con el aumento de A β . Los niveles de G9a, un HMT que cataliza la marca de histona H3K9me2, también aumentaron. La supresión de G9a pudo revertir parcialmente el aumento de H3K9me2 y evitó la disminución de NEP (Wang et al., 2011).

Nativio et al (2020) observaron cambios en una serie de marcas de metilación de histonas en pacientes con EA, con ganancias (H4K20me2, H3K4me2, H3K27me3 y H3K79me1) y pérdidas (H3K79me2, H3K36me2, H4K20me3, H3K27me1 y H3K56me1) de marcas asociadas tanto con la activación como con la represión de genes, lo que destaca que la dinámica de metilación de histonas puede estar potencialmente desregulada en la EA.

La supresión de las metiltransferasas de lisina Kmt2a y Kmt2b en las neuronas del hipocampo de ratones disminuye la H3K4me3 junto con el deterioro de las funciones de la memoria. La inhibición de estas dos lisinas metiltransferasas (KMT) afectó a diferentes vías reguladoras de la expresión génica: los genes asociados con la regulación de la transcripción, el procesamiento del ARNm y la unión a la cromatina se vieron afectados por la inhibición de Kmt2a y los genes involucrados en la señalización de Wnt, la actividad de las citocinas, la angiogénesis y las vías de adhesión celular se vieron perturbados por la inhibición de Kmt2b. (Kerimoglu et al., 2017).

La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) se dirige a las histonas H3K4 y H3K9 mono- o di-metiladas, así como a sustratos no histónicos, y funciona en la regulación de la expresión génica como represor o activador transcripcional. Esta enzima desempeña un papel fundamental en varios procesos fisiológicos, incluidos el desarrollo, la diferenciación, la inflamación, la termogénesis, la fisiología neuronal y cerebral y el mantenimiento de la pluripotencialidad en las células madre. LSD1 también participa en procesos patológicos, incluido el cáncer como la enfermedad más

representativa. Promueve la oncogénesis al facilitar la supervivencia de las células cancerosas y al generar un microambiente pro-cáncer (Kim et al. 2021). LSD1 (desmetilasa específica de lisina 1) desempeña un papel esencial en la modulación de la autofagia. LSD1 regula directamente las expresiones de genes relacionados con la autofagia, incluidos ATG, Beclin-1, LC3 y SQSTM1/p62. La inhibición de LSD1 puede activar la autofagia mediante la regulación de las actividades de algunas otras proteínas como p53, SESN2, mTORC1 y PTEN (Ma et al., 2022).

También se ha demostrado el papel de HDM en el proceso de neurodegeneración. Tras la eliminación de LSD1, una histona desmetilasa que desmetila específicamente la mono y dimetilación de H3K4 (H3K4me1/2), los ratones adultos mutantes presentaron una muerte neuronal generalizada en el hipocampo y la corteza, así como déficits de aprendizaje y memoria. Los cambios transcripcionales observados en estos animales fueron similares a los alterados en la EA y la demencia frontotemporal, y la LSD1 se localiza junto con agregados de placas seniles y ovillos neurofibrilares en la EA. Estos resultados sugieren un posible papel de la LSD1 en la prevención de la muerte neuronal y la neurodegeneración consecuente y también revelan un mecanismo de desregulación posiblemente involucrado en la EA y otras enfermedades neurodegenerativas (Christopher et al., 2017; Santana et al., 2023).

La histona desmetilasa LSD1 participa en la neurodegeneración inducida por tau. La LSD1 se localiza en agregados patológicos de tau en casos de EA y es necesaria continuamente para la supervivencia de las neuronas hipocampales y corticales en ratones. La tau patológica puede excluir a la LSD1 del núcleo de las neuronas. La reducción de LSD1 en el modelo de ratón con tauopatía P301S es suficiente para exacerbar en gran medida la neurodegeneración mediada por tau y los cambios en la expresión génica inducidos por tau. La sobreexpresión de LSD1 en el hipocampo de ratones con tauopatía, incluso después de que se haya formado la patología, es suficiente para retrasar significativamente la neurodegeneración y contrarrestar los cambios en la expresión inducidos por tau. Estos resultados, informados por Engstrom et al (2020), sugieren que la inhibición de LSD1 a través del secuestro contribuye a la neurodegeneración mediada por tau. La pérdida de la histona desmetilasa LSD1/KDM1A en ratones adultos provoca parálisis, junto con neurodegeneración generalizada del hipocampo y la corteza, y defectos de aprendizaje y memoria. La pérdida de LSD1 induce cambios en la transcripción de vías comunes de neurodegeneración, junto con la reactivación de genes de células madre, en el hipocampo en degeneración. LSD1 está involucrada en la prevención de la neurodegeneración a través de la inhibición de la transcripción inapropiada. Los cambios transcripcionales en el hipocampo son similares en la EA y en los casos de demencia frontotemporal, y LSD1 está específicamente mal localizada en agregados de proteínas patológicos en estos casos. La agregación patológica podría comprometer la función de LSD1 en la EA y la DFT (Christopher et al., 2017).

Fosforilación de histonas

La fosforilación de histonas es otra modificación de histonas que se ha informado que desempeña un papel en la patología de la EA. La fosforilación también es un proceso necesario para las proteínas no histónicas, como los TF. La proteína quinasa 1 activada por mitógenos y estrés (MSK1), además de fosforilar residuos de histona H3, también media la fosforilación y la consiguiente activación de CREB, un TF que es un componente clave del complejo coactivador CREB:CBP con actividad HAT y es importante para la activación transcripcional a través de la acetilación de histonas (Chwang et al., 2007; Santana et al., 2023).

Se encontró un aumento en la fosforilación de la serina (S) 47 de la histona H4 (H4S47p) en células que expresaban una isoforma de APP y en neuronas tratadas con A β . Un aumento de H4S47p en el deterioro cognitivo leve (DCL) y un aumento mucho más significativo en las muestras de cerebro con EA, sugirieron una desregulación mediada por APP y/o A β en la fosforilación de histonas en la EA (Chaput et al., 2016).

También se ha observado fosforilación en la variante de histona H2AX en muestras de cerebro de pacientes con EA. Esta variante de histona se fosforila en Ser-139 en respuesta a un daño en el ADN, como una rotura de doble cadena (DSB), para formar γ H2AX. Se encontraron altos niveles de γ H2AX en los astrocitos del hipocampo y la corteza de pacientes con EA (Myung et al., 2008). Existe un aumento en la fosforilación de la histona H3, específicamente en Ser-10 (H3S10p), en el tejido hipocampal de pacientes con EA (Ogawa et al., 2003).

Otras modificaciones de histonas

También se han descrito otras modificaciones de histonas, como la ubiquitilación, la sumoilación y otras hPTM en la EA. Las histonas H2A y H2B pueden estar monoubiquitiladas o poliubiquitiladas. La poliubiquitilación se ha asociado con interacciones histona-histona en el nucleosoma, y la monoubiquitilación se ha asociado con la indicación de sitios de daño en el ADN. Se informó que la monoubiquitilación de la histona H2A es inducida por daño del ADN y puede ser colocalizada con la fosforilación de H2AX en sitios de daño del ADN, donde estas dos modificaciones de histonas pueden ser requeridas por la maquinaria de reparación por escisión de nucleótidos (NER). Los niveles de ubiquitilación de H2B en Lys-120 (H2BK120ub) aumentan en la corteza frontal de pacientes con EA (Anderson et al., 2015).

La evidencia del papel de la SUMOilación en la EA ocurre indirectamente en las histonas, afectando a las proteínas HDAC. La SUMOilación de HDAC1 se ha encontrado en Lys-444 y Lys-476 y parece regular su actividad biológica (David et al., 2002). La inyección de A β conduce a un aumento en la expresión de la proteína inhibidora de STAT1 activada (PIAS1). PIAS1 es una ligasa E3 involucrada en la SUMOilación de varias proteínas, incluida HDAC1. El aumento de la expresión de la proteína PIAS1 inducida por A β mejoró la SUMOilación de HDAC1. Por el contrario, la inhibición de PIAS1 disminuyó los niveles de sumoilación de HDAC1. La sumoilación de HDAC1 rescató el deterioro del aprendizaje y la memoria, redujo las placas amiloides y la muerte neuronal en el hipocampo de ratones APP/PS1 y disminuyó la unión de HDAC1 a nepriliasina y CREB, lo que sugiere un papel de la sumoilación de HDAC1 en un posible mecanismo protector contra la neurodegeneración inducida por A β (Tao et al., 2017).

LncRNAs

Los lncRNA representan un tipo de ARN no codificante que puede regular la expresión génica a nivel epigenético, transcripcional y postranscripcional. Se ha descubierto que varios lncRNA tienen importantes funciones reguladoras en la EA. En el hipocampo de ratones APP/PS1 hay más de 100 lncRNA significativamente desregulados. Las anotaciones de la ontología génica (GO) y la Enciclopedia de Kyoto de Genes y Genomas (KEGG) mostraron que los lncRNA desregulados están estrechamente relacionados con las funciones de digestión y absorción de axones y proteínas. La red lncRNA-mRNA mostró que 19 lncRNA regulaban App, Prnp, Fgf10 e Il33, mientras que 5 lncRNA regulaban Lfng a través del eje lncRNA-miR-3102-3p-Lfng. La vía de señalización Lfng/Notch1 desempeña un papel regulador importante a través de las redes lncRNA-ceRNA en la EA (Yu et al., 2022).

Se han estudiado alrededor de 8098 microARN en la EA; se encontró que 23 de ellos se expresaban de manera diferencial entre los casos de EA y los controles; y solo seis (miR-107, miR-125b, miR-146a, miR-181c, miR-29b y miR-342) podrían estar específicamente asociados con la EA, con la evidencia más sólida centrada en miR-107. Varios lncRNA están desregulados en la EA (Sox2OT, 1810014B01Rik, BC200, BACE1-AS, NAT-Rad18, 17A, GDNFOS), la enfermedad de Parkinson (naPINK1, Sox2OT, 1810014B01Rik, BC200) y la enfermedad de Huntington (HAR1F, HTTAS, DGCR5, NEAT1, TUG1). Las alteraciones en los miRNA regulados epigenéticamente pueden contribuir a la expresión anormal de genes patógenos en la EA. Ejemplos de miRNA directamente relacionados con la EA incluyen miR-34a (1p36.22), miR-34b/c (11q23.1), miR-107 (10q23.31), miR-124 (8p23.1/8p12.3/20q13.33), miR-125b (11q24.1/21q21.1) y miR-137 (1p21.3); y ejemplos de miRNA regulados epigenéticamente con objetivos vinculados a la patogénesis de la EA son let-7b (22q13.1), miR-9 (1q22/5q14.3/15q26.1), miR-132/212 (17p13.3), miR-146a (5q34), miR-148a (7p15.2), miR-184 (15q25.1) y miR-200 (miR-200b/200a/429, 1p36.33; miR-200c/141, 12p13.31).

Los miRNA se pueden utilizar como biomarcadores para discriminar diferentes formas de enfermedad, estadificación y progresión, así como pronóstico. Una firma circulante única de 7-miRNA (hsa-let-7d-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-191-5p, hsa-miR-301a-3p y hsa-miR-545-3p) reportada por Kumar et al en plasma, podrían distinguir a los pacientes con EA de los controles normales con una precisión >95%. Leidinger et al mostraron una nueva firma basada en miRNA para detectar EA a partir de muestras de sangre. Usando esta firma de 12 miRNA, diferenciaron entre EA y controles con una precisión del 93%, una especificidad del 95% y una sensibilidad del 92%. La

diferenciación de EA de otras enfermedades neurológicas (deterioro cognitivo leve (DCL), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia) fue posible con precisiones de entre el 74% y el 78%. Alexandrov et al encontraron mayores niveles de miRNA-9, miRNA-125b, miRNA-146a, miRNA-155 en el LCR y en el líquido extracelular derivado del tejido cerebral de pacientes con EA, lo que sugiere que estos miRNA podrían estar involucrados en la modulación o proliferación de la señalización patogénica desencadenada por miRNA en cerebros con EA.

Los SNP relacionados con la EA interfieren con la regulación del gen miRNA y afectan la susceptibilidad a la EA. Las interacciones significativas incluyen SNPs diana presentes en siete genes relacionados con el pronóstico de la EA con los miRNA: miR-214, -23a y -23b, -486-3p, -30e*, -143, -128, -27a y -27b, -324-5p y -422a. La red de miRNA desregulada contribuye a la expresión génica aberrante en la EA.

Se han identificado varios miRNA *in vitro* que regulan directamente el ARNm de la APP, incluidos el miRNA let-7, la familia miR-20a (miRs-20a, -17 y -106b), miRs-106a y 520c, miR-101, miR-16 y miRs-147, -153, -323-3p, -644 y -655. La inhibición de la sobreexpresión de miR-101 reduce la carga de APP y A β en las neuronas del hipocampo. El miR-16 se dirige a la APP para modular potencialmente la patogénesis de la EA, y la sobreexpresión de miR-16 puede conducir a una expresión reducida de la APP. Tanto el miR-124 como la proteína de unión al tracto de polipirimidina 1 (PTBP1) pueden alterar el empalme de los exones 7 y 8 de la APP en las células neuronales. El miR-124 también regula la expresión de BACE1. La expresión del ARNm de BACE1 está mediada tanto por los miARN (miRs-9, -29a/b-1, -29c, -107, -298, -328 y -485-5p) como por los ncARN largos (BACE1-antisentido) (BACE1-AS), y es reprimida por los miRs-29a, -29b-1 y -9 *in vitro*. En las células transgénicas HEK293-APP, la sobreexpresión transitoria de miR-29a/b-1 disminuye los niveles de BACE1 y la producción de A β . La sobreexpresión de miR-29c reduce los niveles de proteína BACE1. Los miRNA reprimen BACE1 a través de la unión directa a secuencias en su región no traducida 3' (3'UTR), mientras que miR-485-5p reprime BACE1 a través de la unión a su marco de lectura abierto en el exón 6. miR-107 se regula negativamente en etapas intermedias (etapa Braak 3) de la patogénesis de la EA, y podría acelerar la progresión de la EA a través del control de BACE1. miR-298, miR-328 y miR-195 se correlacionan inversamente con la proteína BACE1, y regulan negativamente los niveles de A β al inhibir la traducción de BACE1. miR-125 disminuye mientras que BACE1 aumenta en modelos animales. La sobreexpresión de miR-485-5p reduce los niveles de proteína BACE1 en un 30% mientras que la supresión de miR-485-5p aumenta los niveles de proteína BACE1. BACE1-AS, un ncRNA conservado de ~2 kb transcrito de la cadena opuesta a BACE1 y coexpresada con BACE1, se regula positivamente en la EA, lo que potencialmente promueve la generación de A β y la patogénesis de la EA. BACE1-AS puede mejorar la estabilidad del ARNm de BACE1 al "enmascarar" el sitio de unión para miR-485-5p y prevenir la represión traduccional inducida por miRNA del ARNm de BACE1.

El ncRNA dependiente de la ARN polimerasa III, NDM29, promueve la amiloidogénesis de APP y la secreción de A β . Los niveles de miR-107 se reducen en la corteza temporal de EA. La pérdida de miRs-9, 29a/b-1, -137 y -181c (actualmente regulados a la baja en la corteza frontal de EA) aumenta la producción de A β y la serina palmitoiltransferasa (SPT), la primera enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de ceramida. El miRNA-106b (regulado a la baja en la corteza temporal anterior) puede influir en el metabolismo de A β ya sea a través de la regulación directa de la propia APP o modulando el tráfico de APP, la eliminación de A β y la β y La actividad de la γ -secretasa a través de la regulación del transportador de casete de unión a ATP A1 (ABCA1), que está elevado en el hipocampo, se correlaciona con el deterioro cognitivo. El ARNnc expresado en el cerebro, 17A, se regula positivamente en la corteza de la enfermedad de Alzheimer, lo que promueve la A β en respuesta a la lesión por neuroinflamación.



Varios miRNA también regulan el metabolismo de la proteína tau. La vía miR-132/PTBP2 influye en el empalme del exón 10 de MAPT en el cerebro y puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se encontró que miR-132 se regula a la baja en algunas tauopatías, como la parálisis supranuclear progresiva (PSP), una importante tauopatía 4R-tau, donde los niveles de proteína del factor de empalme neuronal PTBP2 estaban elevados. miR-124, -9, -132 y -137 podrían regular la relación 4R/3R en las células neuronales. Tanto miR-9 como miR-124 se regulan a la baja en la EA, y podrían afectar a la tau. La vía miR-15/ERK1 media la fosforilación de Tau. miR-15a se regula a la baja en los cerebros con EA. La familia miR-15 (miR-15a, -16, -195 y -497) tiene como objetivo la expresión de la quinasa 1 regulada por señales extracelulares (ERK1), y la disminución de los niveles de miR-15 podría participar en la hiperfosforilación neuronal de tau. El miR-26a reprime el ARNm de la quinasa

tau GSK-3 β involucrada en la producción de A β y la formación de NFT. La expresión de miR-26a también se altera en la EA. En ratones knock out condicional de Dicer, con producción reducida de miARN cerebral, se observa hiperfosforilación de tau y empalme MAPT alterado; y el procesamiento reducido de miRNA en moscas knock out de dicer-1 mejora la neurodegeneración inducida por tau.

SIRT1 desacetila tau, y la deficiencia de SIRT1 aumenta la acetilación de tau y la acumulación de tau hiperfosforilada. miR-9, -34c y -181c reprimen el ARNm de SIRT1. miR-128 modula la expresión de BAG2, la cochaperona involucrada en la degradación y agregación de tau. miR-212 está regulado a la baja en la EA y parece estar involucrado en la densidad de NFT. miR-146a es un efector de la inflamación asociado con la señalización inmune y de la inflamación al dirigirse a IRAK1. La sobreexpresión de miR-146a en el cerebro con EA podría contribuir a la neuroinflamación. El miR-146a interactúa con el 3'UTR del factor H del complemento (CFH), un represor de la respuesta inflamatoria, que se encuentra sobreexpresado en la EA. El miRNA-146a es un ARN pequeño inducible de 22 nucleótidos sobreexpresado en el cerebro con EA. La sobreexpresión del miRNA-146a se dirige a varios ARN mensajeros (ARNm) relacionados con la inflamación y asociados a la membrana, incluidos los que codifican el factor H del complemento (CFH) y la quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK-1), lo que resulta en disminuciones significativas en su expresión. Los cambios más significativos de miRNA-146a-CFH se encuentran en las células HMG, los "macrófagos residentes carroñeros" del cerebro. miR-101 interactúa con la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y la regulación negativa de miR-101 podría inducir la regulación positiva de COX-2 en la EA, mejorando la respuesta inflamatoria. miR-124, -125b, -132, -134, -138 y -219 influyen en la plasticidad sináptica. miR-132 está regulado negativamente y miR-125b está regulado positivamente en diferentes regiones cerebrales con EA, probablemente afectando a las corrientes postsinápticas excitatorias en miniatura (mEPSC).

El *locus* INK4b-ARF-INK4a codifica dos inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, p15(INK4b) y p16(INK4a) y un regulador de la vía p53, ARF. ANRIL, un ARN no codificante, también se transcribe desde el *locus*. ARF, p15(INK4b) y p16(INK4a) son supresores tumorales bien establecidos cuya función se desactiva con frecuencia en los cánceres humanos. Los SNP que se mapean en la proximidad de ANRIL están vinculados a un amplio espectro de afecciones, incluidas las enfermedades cardiovasculares, el accidente cerebrovascular isquémico, la diabetes tipo 2, la fragilidad y la enfermedad de Alzheimer. El *locus* INK4b-ARF-INK4a está regulado por complejos represores Polycomb (PRC), y su expresión puede invocarse mediante señales activadoras. Otros modificadores epigenéticos, como las histonas desmetilasas JMJD3 y JHDM1B, el complejo de remodelación de cromatina SWI/SNF y las metiltransferasas de ADN, regulan la interacción del *locus* con las PRC.

Varios estudios han analizado los micro ARN (miARN) como posibles biomarcadores epigenéticos de detección temprana. En una muestra longitudinal de la población general del Estudio de la Salud en Pomerania, Van der Auwera et al (2023) analizaron las asociaciones entre 167 niveles basales de miARN y cambios en las puntuaciones de memoria verbal con un tiempo medio de seguimiento de 7.4 años. Dos miARN se asociaron con cambios en la memoria verbal inmediata a lo largo del tiempo. En los análisis de interacción entre los miARN y una puntuación de riesgo poligénico para la EA, 5 miARN mostraron un efecto de interacción significativo sobre los cambios en la memoria verbal. Todos estos miARN se han identificado previamente en el contexto de la EA, la neurodegeneración o la cognición. Los ARN circulares poseen extremos unidos covalentemente y se encuentran en una amplia variedad de organismos, desde patógenos no celulares hasta organismos eucariotas, donde se producen típicamente a partir de errores en el empalme del ARNm. Se originan a partir de un proceso denominado empalme inverso y pueden contener segmentos de intrones, exones o incluso regiones intergénicas no codificantes. Dado que el ADN eucariota contiene genes divididos (segmentos de exones separados por secuencias no codificantes), los ARNm precursores (pre-ARNm) deben sufrir modificaciones que aseguren que los segmentos de ARNm no codificantes se eliminen y los exones codificantes de proteínas se combinen en el proceso de empalme. Un error en el mecanismo de empalme puede provocar la unión de los dos extremos de un solo exón o de un exón precedente, lo que lleva a la formación de ARN circular. Los ARNm lineales también pueden circularizarse durante la traducción a través de interacciones entre factores que combinan los extremos 5' y 3' del ARNm, a través de procesos como interacciones covalentes directas, puentes proteicos o incluso a través del apareamiento de bases Watson-Crick. La evidencia sugiere que los ARNm circulares son resistentes

a la mayoría de los motores de degradación de ARN, que actúan uniéndose inicialmente a los extremos libres de los ARN lineales y, por lo tanto, grandes cantidades de ARNm circulares pueden acumularse dentro del citoplasma de las células (Jeck et al., 2013; Memczak et al., 2013; Wilusz et al., 2013; Salzman et al., 2012; Olufunmilayo & Holsinger, 2023).

Un ARN circular que se encuentra predominantemente en cerebros humanos y de ratones es el ciRS-7. Ubicado en el cromosoma Xq27.1, el ciRS-7 consta de aproximadamente 1500 nucleótidos y alberga más de 70 sitios de unión de microARN altamente conservados. Los microARN se unen ávidamente a las transcripciones con secuencias complementarias, y este ARN circular en particular puede unirse a hasta 20 000 microARN miR-7 por célula, en una interacción descrita como "esponja", con la consiguiente degradación del microARN. Los ARN circulares pueden desempeñar papeles fundamentales en la regulación del número y la actividad de los microARN. Más allá de sus acciones en la regulación de los microARN, los ARN circulares también pueden secuestrar otras formas de ARN (además del microARN), así como proteínas de unión al ARN, formando grandes complejos de ARN-proteína (Olufunmilayo y Holsinger, 2023).

Los ARN circulares influyen en la aparición y la progresión de la EA a través de los papeles que desempeñan en la deposición de A β , el estrés oxidativo y la neuroinflamación. El miR-138 ejerce influencias sobre el aprendizaje y la memoria al regular las actividades de la acil proteína tioesterasa 1 (APT1). El ARN circular específico de los testículos producido a partir del gen Sry (región determinante del sexo Y) actúa como una esponja para el miR-138 y puede influir en la memoria y los comportamientos de aprendizaje. Se ha demostrado que el miR-7 está significativamente elevado en los cerebros con EA, lo que influye en la deposición de A β . Los niveles de ciRS-7 se reducen en el neocórtex y el área CA1 del hipocampo en sujetos con EA, lo que da como resultado niveles aumentados y la posterior propagación de la vía amiloidogénica a través del aumento de la expresión de BACE1 y APP y la regulación negativa de una serie de objetivos de ARNm, incluida la proteína ligasa A de ubiquitina (UBE2A), una proteína autofágica importante para la proteólisis y la eliminación del péptido amiloide a través de las vías del proteasoma ubiquitina-26S. ciRS-7 también puede mostrar efectos neuroprotectores en la EA, aumentando las tasas de degradación de APP y BACE1 a través de un sistema ubiquitina-proteasoma diferente y regulando la expresión del ARNm y la proteína de la hidrolasa carboxilo-terminal de ubiquitina L1 (UCHL1), reduciendo en consecuencia la generación de A β (Xu et al. 2015; Fernández-de Frutos et al. 2019; Zhao et al., 2016; Shi et al., 2017; Olufunmilayo & Holsinger, 2023). También se ha demostrado que los ARN circulares ejercen influencias sobre los mecanismos neuroinflamatorios en la EA. circRNA_0000950, a través de sus acciones como esponja para miR-103, aumenta los niveles de la prostaglandina endoperoxido sintasa 2 (PTGS2) y las citocinas inflamatorias IL-1 β y TNF- α , al mismo tiempo que suprime el crecimiento de neuritas y promueve la apoptosis neuronal en modelos celulares de EA. circNF1-419, a través de su interacción con la proteína adaptadora 2 B1 (AP2B1), regula los factores inflamatorios TNF- α y NF- κ B, con una resultante regulación negativa de tau, tau fosforilada, A β 1-42 y APOE, retrasando la aparición de la enfermedad de Alzheimer (Yang et al., 2019; Diling et al., 2019; Zhang et al., 2020; Olufunmilayo & Holsinger, 2023).

Nuevos determinantes genéticos y epigenéticos

Además de las mutaciones en genes implicados en la generación del péptido A β (APP, gen de la proteína precursora amiloide; PSEN1, presenilina 1; PSEN2, presenilina 2) y la presencia del alelo APOE-4, se han identificado nuevos *loci* de riesgo en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). Algunos de estos genes están implicados en diferentes vías de la EA, como la función sináptica (BIN1, CD2AP, SORL1, EPHA1 y PICALM), el metabolismo del colesterol (ABCA7, CLU y SORL1) y la respuesta inmunitaria (CD33, ABCA7, MS4A, EPHA1, CLU y CR1) (Karch y Goate, 2015). Se han desarrollado nuevos GWAS con tamaños de muestra más grandes y se han identificado y asociado varios otros *loci* de riesgo con la EA, incluidos TMEM106B, LILRB2, CCDC6, TNIP1, APP, TSPAN14, GRN, NCK2, SHARPIN [12,13], CST3, USP8, TGFB2, RABEP1, PILRA, TP53INP1, AP4M1, SPI1, AP4E1, APBB3, ZYX, ACE, BCKDK/KAT8, ADAM10, NTN5, HAVCR2, AGRN, LRR25, FIBP y KCNN4, así como vías enriquecidas como la endocitosis y la activación de la microglía y los macrófagos (Lieberman et al., 2023; Bellenguez et al., 2022; Wightman et al., 2021; Wang et al., 2021; Kosoy et al., 2022; Novikova et al., 2021).

Los GWAS identificaron al casete de unión a ATP, subfamilia A, miembro 7 (ABCA7), como un nuevo gen de riesgo de EA. En las poblaciones europeas y afroamericanas, las asociaciones indirectas de GWAS con ABCA7 se explican por la expansión de una repetición en tándem de número variable (VNTR) de ABCA7 y una variante común de codón de terminación prematura (PTC), respectivamente. Las variantes raras de PTC de ABCA7 están fuertemente enriquecidas en pacientes con EA, y algunas de ellas han mostrado patrones de herencia que se asemejan a la EA autosómica dominante. Las variantes raras de sentido erróneo son más frecuentes en pacientes con EA que en controles sanos, mientras que una variante común de sentido erróneo de ABCA7 puede proteger de la enfermedad. La metilación en varios sitios CpG en el *locus* ABCA7 está significativamente asociada con la EA. ABCA7 contiene muchas isoformas diferentes y se ha demostrado que el empalme de ABCA7 se asocia con la EA. Estos marcadores genéticos y epigenéticos ABCA7 también mostraron correlaciones significativas con los endofenotipos de la EA, especialmente la deposición de amiloide y la neuropatología cerebral (De Roeck et al. 2019).

Un estudio de asociación de metaboloma completo (MWAS) de *loci* asociados a la EA de GWAS identificó una asociación de lactosilceramidas (LacCer) con SNP relacionados con la EA en ABCA7. Las concentraciones plasmáticas de LacCer están asociadas con el rendimiento cognitivo y los niveles genéticamente modificados de LacCer están asociados con el riesgo de EA. Las concentraciones de esfingomielinas, ceramidas y hexosilceramidas están alteradas en el tejido cerebral de ratones knock out de *Abca7*. La activación de la microglía aumenta las concentraciones intracelulares de hexosilceramidas en parte a través de la inducción en la expresión de la esfingosina quinasa, una enzima con un alto coeficiente de control para la síntesis de esfingolípidos y ceramidas. El riesgo de EA que surge de variaciones funcionales en ABCA7 está mediado al menos en parte por ceramidas (Dehghan et al. 2022).

Se informa que las diferencias en la metilación del ADN a nivel de genes relacionados con la EA (BIN1, HLA-DRB5, SORL1, SLC24A4 y ABCA7) están asociadas con la EA en muestras cerebrales post mortem. Utilizando datos de cohorte de 544 gemelos suecos, Karlsson et al (2023) replicaron los hallazgos en HLA-DRB5 y SLC24A4. Sin embargo, los análisis de control de co-gemelos indicaron que las asociaciones se explicaban en parte por factores de confusión familiares. Por lo tanto, las diferencias de metilación del ADN en HLA-DRB5 y SLC24A4 están presentes tanto en las células neuronales como en los leucocitos, y no explican completamente los factores familiares.

El metabolismo de la homocisteína, con folato y vitamina B₁₂ como cofactores esenciales, es parte integral de los procesos de metilación. Dai et al (2016) estudiaron la asociación de la metilación global del ADN, la homocisteína, el folato y el estado de la vitamina B₁₂ con la demencia. Los pacientes con demencia tenían concentraciones significativamente más altas de homocisteína y ácido metilmalónico y menores niveles de folato y 5-metiltetrahidrofolato plasmático que los sujetos sin demencia. No hubo diferencias en la metilación del ADN entre pacientes y controles. Se observó una tendencia a una mayor metilación del ADN en pacientes con demencia vascular. Hubo una asociación positiva entre la metilación del ADN y el folato, la creatinina y los alelos IL1B-511T y PON1 192R, y una asociación negativa con la glucosa en ayunas.

Las modificaciones epigenéticas en la citosina regulan la transcripción en el cáncer, el desarrollo embrionario y la neurodegeneración. Ellison et al analizaron la 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) en el genoma de la EA, en más de 2 millones de sitios de posible modificación en el ADN del hipocampo de sujetos con EA esporádica y sujetos de control normales. Las vías alteradas en el hipocampo de los pacientes con EA incluyen el metabolismo energético, la función celular, la expresión génica, la degradación de proteínas y la estructura y estabilización celular.

El nucleador de actina Formin 2 (Fmn2) está desregulado en el TEPT y en los pacientes con EA. Los ratones jóvenes que carecen del gen *Fmn2* muestran fenotipos similares al TEPT y alteraciones correspondientes de la plasticidad sináptica, mientras que la consolidación de nuevos recuerdos no se ve afectada. Los ratones mutantes *Fmn2* desarrollan un deterioro acelerado de la memoria asociado con la edad que aumenta aún más en presencia de factores de riesgo adicionales y está vinculado mecánicamente a una pérdida de la homeostasis transcripcional.

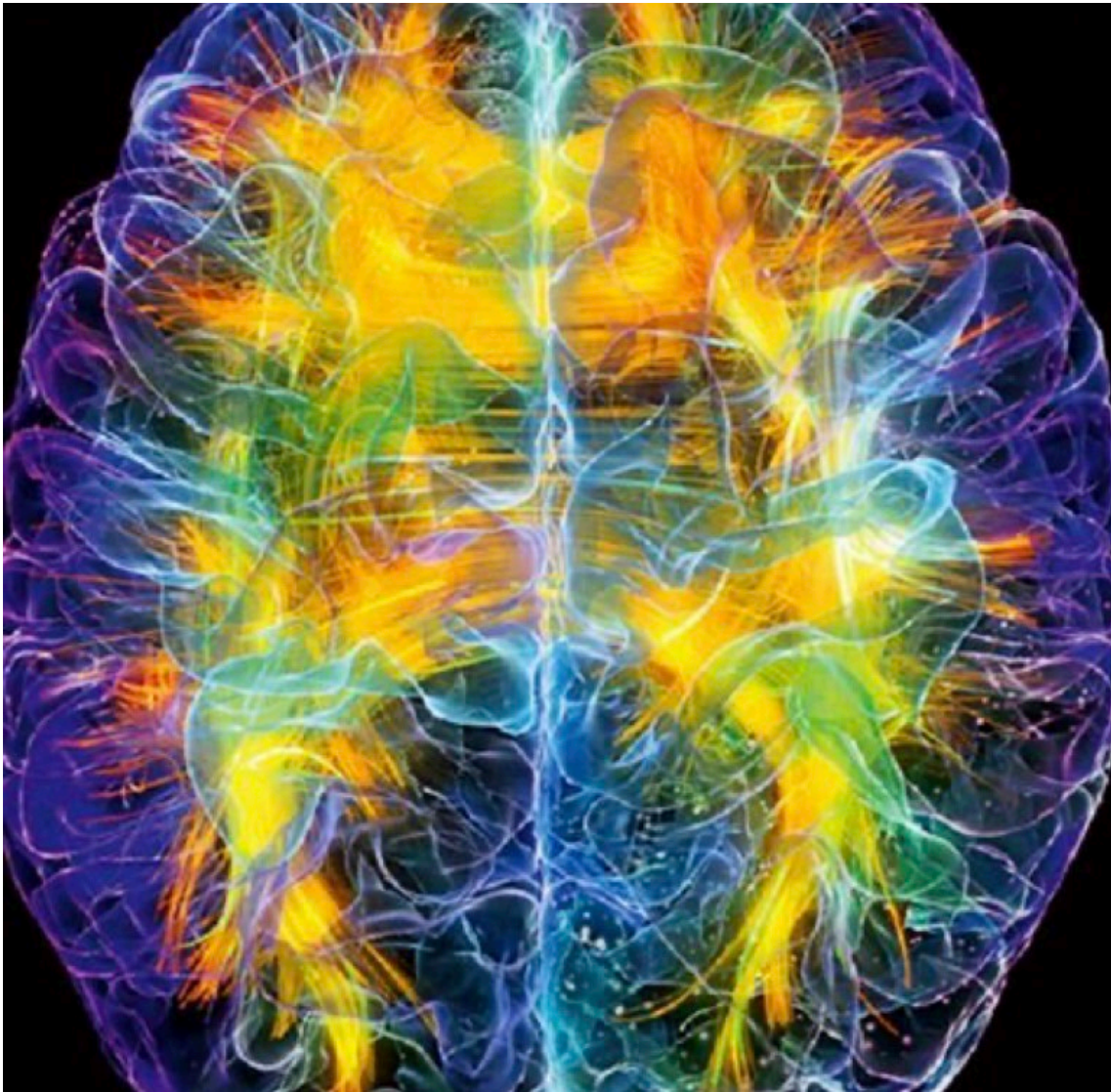
La interleucina (IL)-1 β y la IL-6 muestran perfiles de expresión distintos con una expresión máxima durante las primeras etapas de la EA y niveles similares a los de control en etapas posteriores. Los genes IL-1 β e IL-6 están modulados por la metilación del ADN en diferentes enfermedades crónicas y degenerativas. La neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer está asociada con modificaciones epigenéticas.

La expresión de BRCA1 está significativamente regulada al alza en los cerebros con enfermedad de Alzheimer, en consonancia con su hipometilación. Los niveles de proteína BRCA1 también están elevados en respuesta al daño del ADN inducido por A β . BRCA1 se localiza incorrectamente en el citoplasma y se vuelve altamente insoluble de una manera dependiente de tau, lo que resulta en la fragmentación del ADN. La disfunción de BRCA1 bajo la carga de A β es consistente con el deterioro concomitante de la integridad genómica y la plasticidad sináptica.

Las alteraciones circadianas son frecuentes en la EA y pueden contribuir al deterioro cognitivo, los síntomas conductuales y la neurodegeneración. Los mecanismos epigenéticos regulan el reloj circadiano. La metilación del ADN modula la expresión rítmica de los genes del reloj en fibroblastos cultivados. La metilación rítmica de BMAL1 se altera en los cerebros y fibroblastos con EA y se correlaciona con los ciclos de transcripción. Los ciclos de metilación del ADN contribuyen a la regulación de los ritmos de BMAL1 en el cerebro. Por lo tanto, los patrones epigenéticos aberrantes podrían estar vinculados a las alteraciones circadianas en la EA.

La insuficiencia cardíaca (IC) y la EA comparten varios efectores y factores de riesgo no genéticos. Greco et al investigaron la regulación del gen β -secretasa-1 (BACE1) y de su transcripción antisentido BACE1-AS en la IC isquémica. Se observan altos niveles de proteína BACE1 y péptido β -amiloide en la IC. Los cambios transcriptómicos de las células que sobreexpresan BACE1-AS y las células tratadas con A β -40 se superponen en gran medida, lo que indica cambios en procesos biológicos relevantes como el ciclo celular y la proliferación, la apoptosis y la reparación del ADN, así como la señalización de TGF β , TNF α , p38 y EGFR, lo que sugiere un posible papel desadaptativo del eje BACE1-AS/BACE1/A β . La administración de péptidos A β disminuye la viabilidad celular en las células endoteliales y en los cardiomiocitos humanos derivados de IPS y de ratón. Tanto el tratamiento con A β como la sobreexpresión de BACE1-AS aumentaron la apoptosis de las células endoteliales, y este efecto se previene mediante el silenciamiento de BACE1. La desregulación del eje BACE1/BACE1-AS/A β podría ser relevante en la patogénesis de la IC, lo que implica aún más a los ncRNA en el complejo escenario de la proteotoxicidad en la disfunción cardíaca.

La N7-metilguanosa (m7G) es una modificación química común del ARN que afecta el desarrollo de numerosas enfermedades. Se encontró que un total de 15 genes relacionados con m7G estaban desregulados en pacientes con EA en comparación con pacientes sin EA. Este hallazgo sugiere que existen diferencias en las características inmunológicas en la EA. Con base en los reguladores de m7G expresados diferencialmente, los pacientes con EA se clasificaron en dos grupos y se calculó la puntuación ESTIMATE para cada grupo. El grupo 2 exhibió un ImmuneScore más alto que el grupo 1 (Ma et al., 2023).



El análisis proteómico basado en sangre es una práctica rutinaria para detectar los biomarcadores de la enfermedad humana. Los resultados obtenidos solo de la sangre no pueden reflejar completamente las alteraciones de las células nerviosas, incluidas las neuronas y las células gliales, en los cerebros con EA. Para superar este problema, se han estudiado nuevos candidatos potenciales a biomarcadores de EA, a través de un enfoque multiómico integrado, que incluye conjuntos de datos de secuenciación de ARN de núcleo único (snRNA-seq) de las cortezas prefrontal y entorrinal, así como conjuntos de datos proteómicos séricos. Después de la cuantificación de 124 658 núcleos, 8 tipos de células y 3701 genes expresados diferencialmente (DEG) del conjunto de datos snRNA-seq de 30 cortezas humanas, así como 1291 proteínas expresadas diferencialmente (DEP) del conjunto de datos proteómicos séricos de 11 individuos, se identificaron diez DEG/DEP (NEBL, CHSY3, STMN2, MARCKS, VIM, FGD4, EPB41L2, PLEKHG1, PTPRZ1 y PPP1R14A) mediante análisis de integración de snRNA-seq y datos proteómicos. Se han propuesto cuatro nuevos biomarcadores candidatos (NEBL, EPB41L2, FGD4 y MARCKS) para la EA (Yu et al., 2022).

Un estudio multiómico integrador basado en redes identificó 15 CpG centrales, incluidos 3 nuevos CpG asociados con la patología de la EA, y 4 genes diana (ATP6V1G2, VCP, RAD52 y LST1) regulados significativamente por la metilación del ADN en los CpG centrales (Kim et al., 2023).

Semick et al (2019) examinaron 420.852 sitios de metilación del ADN (DNAm) de controles neurotípicos y pacientes con LOAD en cuatro regiones cerebrales (hipocampo, corteza entorrinal, corteza prefrontal dorsolateral y cerebelo) e identificaron 858 sitios con metilación diferencial robusta

anotados colectivamente a 772 genes posibles. Estos sitios estaban sobrerrepresentados en los *loci* de riesgo genético de EA y se enriquecieron con cambios durante el envejecimiento normal, y los genes cercanos se enriquecieron con procesos relacionados con la adhesión celular, la inmunidad y la homeostasis del calcio. 130 genes se expresaron de manera diferencial entre los casos de EA y los controles y su expresión se asoció con el ADNm cercano. Este análisis integrado implica genes nuevos en la EA, como ANKRD30B.

La población mexicoamericana (MA) en proceso de envejecimiento es el grupo minoritario étnico de más rápido crecimiento en los EE. UU. Los MA tienen un riesgo metabólico único relacionado con la EA y el deterioro cognitivo leve (DCL), en comparación con los blancos no hispanos (NHW). Este riesgo de deterioro cognitivo (DC) es multifactorial e involucra factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Los cambios en el entorno y el estilo de vida pueden alterar los patrones e incluso posiblemente revertir el desajuste de la metilación del ADN. Abraham Daniel et al (2023) buscaron identificar perfiles de metilación de ADN específicos de la etnia que pueden estar asociados con la CI en MAs y NHWs. Dos sitios metilados de forma diferencial fueron significativos: cg13135255 (MAs) y cg27002303 (NHWs). Tres sitios sugerentes fueron cg01887506 (MAs), y cg10607142 y cg13529380 (NHWs). La mayoría de los sitios de metilación estaban hipermetilados en la CI en comparación con los controles, excepto cg13529380 que estaba hipometilado. La asociación más fuerte con la CI fue en cg13135255, dentro del gen CREBBP.

Ren et al (2023) realizaron un análisis integral de la asociación del perfil transcriptómico de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADNm) para establecer perfiles de ADNm de todo el genoma y explorar los genes relacionados con el ADNm y sus posibles funciones. Se examinaron un total de 18 104 sitios de DNAm en controles sanos y pacientes con EA en tres regiones cerebrales (giro temporal superior, corteza entorrinal y corteza prefrontal dorsolateral). Con la incorporación del análisis del transcriptoma, se identificaron ocho genes altamente expresados relacionados con la hipometilación y 61 genes poco expresados relacionados con la hipermetilación. Con base en 69 genes metilados diferencialmente (DMG) compartidos, el análisis de enriquecimiento de funciones indicó actividad reguladora de enzimas de trifosfato de guanosina (GTPasa), un ciclo de vesículas sinápticas y funcionamiento de uniones estrechas. La región transencefálica DNAm se alteró en aquellos con EA. Las alteraciones en DNAm afectaron la expresión del gen diana y participaron en los procesos biológicos clave de la EA (Ren et al., 2023).

Un metaanálisis para identificar perfiles epigenéticos asociados al sexo, la edad y la enfermedad de Alzheimer mostró que las diferencias de DNAm entre hombres y mujeres tienden a ser compartidas entre 4 regiones cerebrales (temporal, frontal, corteza entorrinal y cerebelo), mientras que el envejecimiento afecta de manera diferente a las regiones corticales en comparación con el cerebelo. La proporción de sondas dependientes del sexo cuya metilación se modifica también durante el envejecimiento es mayor de lo esperado, pero las diferencias entre hombres y mujeres tienden a mantenerse. No hay superposiciones significativas entre las sondas asociadas a la enfermedad de Alzheimer y al sexo, ni efectos de interacción enfermedad por sexo. Sin embargo, las modificaciones epigenéticas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer se enriquecen significativamente en las sondas cuyo DNAm varía con la edad y existe una alta concordancia entre la dirección de los cambios (hiper o hipometilación) en el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, lo que respalda el envejecimiento epigenético acelerado en la enfermedad de Alzheimer (Pellegrini et al., 2021).

Los ratones transgénicos que expresan la proteína tau humana P301S mutante desarrollan una patología tau progresiva similar a la enfermedad de Alzheimer y un deterioro cognitivo. La histonilisina N-metiltransferasa 2 eucromática (EHMT2) está significativamente elevada en la corteza prefrontal (CPF) de ratones P301S Tau (de 5 a 7 meses de edad), lo que conduce al aumento de la marca de histona represiva, H3K9me2, que se revierte con el tratamiento con el inhibidor selectivo de EHMT UNCO642. El tratamiento con UNCO642 induce el rescate de los déficits de memoria espacial y de reconocimiento en ratones P301S Tau. La excitabilidad neuronal disminuida de la CPF y la transmisión sináptica glutamatérgica en ratones P301S Tau se normalizan con el tratamiento con UNCO642. La inhibición de EHMT atenúa el nivel de tau hiperfosforilada en la CPF de ratones P301S Tau. UNCO642 normalizó los genes desregulados en la CPF, que están enriquecidos en la

organización del citoesqueleto y la matriz extracelular, los canales iónicos y transportadores, la señalización de receptores y las respuestas al estrés (Wang et al., 2021).

La histona metiltransferasa Smyd3, que cataliza la trimetilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me3) para activar la transcripción génica, está significativamente elevada en la corteza prefrontal (CPF) de pacientes con EA y ratones P301S Tau. Un tratamiento breve con el inhibidor de Smyd3, BCI-121, rescata los déficits cognitivos conductuales y restaura la función y la expresión de NMDAR sináptica en las neuronas piramidales de la CPF de ratones P301S Tau. Fbxo2, que codifica una ligasa de ubiquitina E3 que controla la degradación de las subunidades de NMDAR, se identifica como un objetivo descendente de Smyd3. La regulación positiva inducida por Smyd3 de Fbxo2 en ratones P301S Tau está relacionada con el aumento de la ubiquitinación de NR1. La supresión de Fbxo2 en la CPF conduce a la recuperación de la función de NMDAR y las conductas cognitivas en ratones P301S Tau (Williams et al., 2023).

En el modelo murino de enfermedad de Alzheimer familiar (FAD) en etapa avanzada, la dimetilación represiva de la histona H3 en la lisina 9 (H3K9me2) y las metiltransferasas eucromáticas de histonas EHMT1 y EHMT2 estaban significativamente elevadas en la corteza prefrontal. También se detectaron niveles elevados de H3K9me2 en la región de la corteza prefrontal de tejidos post-mortem de pacientes humanos con EA. La H3K9me2 en los receptores de glutamato estaba aumentada en la corteza prefrontal de ratones FAD envejecidos, lo que se relacionó con la transcripción, expresión y función disminuidas de los receptores AMPA y NMDA. El tratamiento de ratones FAD con inhibidores específicos de EHMT1/2 revirtió la hipermetilación de las histonas y condujo a la recuperación de la expresión del receptor de glutamato y la función sináptica excitatoria en la corteza prefrontal y el hipocampo. Los ratones FAD mostraron un aumento en todo el genoma del enriquecimiento de H3K9me2 en genes involucrados en la señalización neuronal, que se revirtió con la inhibición de EHMT1/2. La memoria de reconocimiento, la memoria de trabajo y la memoria espacial deterioradas en ratones FAD envejecidos se recuperaron con el tratamiento con inhibidores de EHMT1/2 (Wang et al., 2019).

Una revisión de los GWAS publicados para extraer las asociaciones significativas y replicadas en todo el genoma entre las variantes de riesgo y la EA o los biomarcadores de la EA encontró asociaciones replicadas y significativas para la EA o los biomarcadores de la EA solo en 17 SNP ubicados en 11 genes/snRNA/LncRNA en ocho regiones genómicas. La mayoría de estos 17 SNP enriquecieron algunas vías o redes relacionadas con la EA y fueron potencialmente funcionales en la regulación de los piRNA y los mRNA; algunos SNP se asociaron con la EA y algunos SNP alteraron las estructuras proteicas. La mayoría de los genes codificadores de proteínas regulados por los SNP de riesgo se expresaron en el cerebro humano y se correlacionaron con la expresión de APOE (Guo et al. 2017). Muchos GWAS han identificado múltiples SNP que pueden ser factores genéticos subyacentes a la EA. Sin embargo, se entiende poco cómo estos SNP asociados a la EA (SNP de EA) contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad porque la mayoría de ellos se encuentran en regiones no codificantes, como intrones y regiones intergénicas. Varios estudios informaron que algunos SNP asociados a la enfermedad afectan a elementos reguladores, incluidos potenciadores, y Kikuchi et al (2019) plantearon la hipótesis de que los SNP de EA no codificantes se encuentran en potenciadores y afectan los niveles de expresión génica a través de bucles de cromatina. Casi el 30% de los SNP de EA no codificantes se encuentran en potenciadores; los genes eQTL afectados por SNP de EA no codificantes dentro de potenciadores están asociados con la eliminación de A β , la transmisión sináptica y las respuestas inmunitarias. El 95% de los SNP de AD ubicados en potenciadores se co-localizan con sus genes eQTL en dominios de asociación topológica, lo que sugiere que la regulación puede ocurrir a través de estructuras de orden superior de la cromatina; rs1476679 contacta espacialmente a los promotores de los genes eQTL a través de interacciones CTCF-CTCF; y es probable que el efecto de otros SNP de AD como rs7364180 sea, al menos en parte, indirecto a través de la regulación de factores de transcripción que a su vez regulan los genes asociados a AD (Kikuchi et al., 2019).

Uno de los mecanismos clave de la regulación epigenética de la expresión génica es a través de la organización dinámica de la estructura de la cromatina a través de la proteína maestra de la arquitectura del genoma, el factor de unión a CCCTC (CTCF). Al formar bucles de cromatina, el CTCF puede influir en la transcripción génica de una manera compleja. Para averiguar si los sitios de unión

del ADN de todo el genoma para CTCF están alterados en la EA, Patel et al (2023) compararon los datos de la secuenciación de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-Seq) de CTCF de la corteza frontal de pacientes humanos con EA y controles normales. La afinidad de unión de CTCF en muchos genes se reduce significativamente en pacientes con EA, y estos genes se enriquecen en la organización sináptica, la adhesión celular y el citoesqueleto de actina, incluidas las moléculas de andamiaje sináptico y los receptores, como SHANK2, HOMER1, NRXN1, CNTNAP2 y GRIN2A, y los miembros de la familia de la protocadherina (PCDH) y la cadherina (CDH). Muchos de los genes sinápticos y de adhesión con una unión reducida de CTCF en la EA se reducen significativamente en su expresión de ARNm. Se identifica una superposición de genes con la unión disminuida de CTCF y la reducción de H3K27ac en la EA, con los genes comunes enriquecidos en la organización sináptica. La organización de la cromatina 3D controlada por CTCF se altera en la EA, lo que puede estar relacionado con la expresión disminuida de genes diana, probablemente a través de cambios en la modificación de histonas (Patel et al., 2023).

El análisis de metilación del ADN del genoma completo mostró que los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) mostraron de manera consistente hipometilación del promotor en el *locus* del gen QTL de metilación (mQTL) PM20D1. Esta hipometilación del promotor fue incluso más prominente en pacientes con EA de leve a moderada. Esto contrasta marcadamente con la hipermetilación informada previamente en los tejidos cerebrales del hipocampo y la corteza frontal en pacientes con EA en etapa avanzada en este *locus*. A partir de datos longitudinales, la hipometilación inicial del promotor de PM20D1 durante el deterioro cognitivo leve y la EA en etapa temprana se revierte a una hipermetilación final del promotor en la EA en etapa tardía, lo que ayuda a visualizar un panorama más completo de la dinámica de la metilación (Wang et al., 2020).

La mayoría de los estudios han correlacionado el ADNm en sangre con el diagnóstico clínico de EA en individuos vivos. Sin embargo, como el proceso fisiopatológico de la EA puede comenzar muchos años antes de la aparición de los síntomas clínicos, a menudo hay desacuerdo entre la neuropatología en el cerebro y los fenotipos clínicos. Un análisis para identificar el ADNm en sangre asociado con biomarcadores patológicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) para la EA identificó una serie de asociaciones novedosas entre el ADNm en sangre y los biomarcadores del LCR, lo que demuestra que los cambios en los procesos patológicos en el LCR se reflejan en el epigenoma de la sangre. El ADNm asociado al biomarcador del LCR es relativamente distinto en los controles y en los sujetos con EA. Los procesos biológicos asociados con el deterioro cerebral temprano relevante para la EA están marcados por el ADNm en la sangre, y el ADNm en sangre en varios CpG en el DMR del gen HOXA5 está asociado con pTau181 en el LCR, así como con la patología tau y el ADNm en el cerebro (Zhang et al., 2023).

La gravedad de la progresión de la EA implica una interacción compleja de la genética, la edad y los factores ambientales orquestados por mecanismos neuroepigenéticos mediados por la histona acetiltransferasa (HAT). La interrupción de la acción de la HAT Tip60 en el control de los genes neuronales está implicada en la EA. Tip60 interactúa preferentemente con los pre-ARNm que emanan de sus genes neuronales de cromatina diana en el cerebro de *Drosophila* y esta función de unión del ARN se conserva en el hipocampo humano y se interrumpe en los cerebros de *Drosophila* que modelan la patología de la EA y en el hipocampo de los pacientes con EA. Dado que el empalme del ARN se produce de forma cotranscripcional y los defectos de empalme alternativo (AS) están implicados en la EA, la orientación del ARN de Tip60 modula las decisiones de empalme y esta función se altera en la EA. Los ortólogos humanos de varios genes de empalme modulados por Tip60 en *Drosophila* son genes empalmados de forma aberrante bien caracterizados en cerebros humanos con EA, lo que implica la interrupción de la función de empalme de Tip60 en la patogénesis de la EA (Bhatnagar et al., 2023).

Los genes del citocromo P450 (CYP) cerebral son los principales reguladores del colesterol, las hormonas sexuales y el metabolismo de los xenobióticos, y podrían desempeñar papeles importantes en los trastornos neurodegenerativos. Se han identificado alrededor de 130 sitios CpG metilados diferencialmente dentro de los genes CYP. Los dos principales genes metilados diferencialmente identificados fueron CYP51A1 y CYP2S1. Las vías moleculares significativas que se vieron alteradas en

el cfDNA de AD fueron (i) la biosíntesis y el metabolismo de andrógenos y estrógenos, (ii) la biosíntesis y el metabolismo de la hormona esteroide C21, y (iii) el metabolismo del ácido araquidónico. Después de una validación cruzada de 10 veces, la combinación de cg17852385/cg23101118 + cg14355428/cg22536554 logró un AUC de 0,928, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,3% para la detección de AD. La modificación epigenética de los genes CYP puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EA y los biomarcadores circulantes de cfDNA basados en CYP tienen el potencial de detectar la EA de forma precisa y no invasiva (Bahado-Singh et al., 2023).

Las variaciones metilómicas de todo el genoma perfiladas en el giro parahipocampal de cerebros post mortem con EA identificaron 270 regiones diferencialmente metiladas (DMR) distintas asociadas con la EA. La metilación del ADN tuvo un profundo impacto tanto en los módulos de genes/proteínas asociados con la EA como en sus reguladores clave (Wang et al., 2023). Otro estudio de asociación de todo el epigenoma detectó 5246 CpG y 832 regiones diferencialmente metiladas. Los CpG en ANK1, MYOC, APOE, GPR56 y RHBDF2 estaban diferencialmente metilados. Solo una pequeña cantidad de genes mostraron una correlación entre la metilación del ADN y la expresión del ARN. El sitio CpG cg25038311 se correlacionó negativamente con la expresión de 22 genes. También se caracterizó una red proteína-proteína caracterizada por una correlación inversa de metilación ARN/ADN y enriquecida para la "regulación del transporte del factor de crecimiento similar a la insulina", con IGF1 como gen central (Piras et al., 2023).

La N6-metiladenosina (m6A) regula el metabolismo del ARNm, con implicaciones en el desarrollo cerebral, la cognición y la neurodegeneración. El estudio del epitranscriptoma m6A de las subregiones hipocampales CA1, CA3, el giro dentado y la corteza cingulada anterior (ACC) de ratones jóvenes y viejos reveló una disminución en los niveles de m6A en animales viejos. El análisis comparativo del tejido cerebral de la corteza cingulada (CC) de sujetos humanos cognitivamente intactos y pacientes con EA mostró una disminución de la metilación del ARN m6A en pacientes con EA. Se encontraron cambios m6A comunes a los cerebros de ratones viejos y pacientes con EA en las transcripciones vinculadas a la función sináptica, incluida la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina 2 (CAMKII) y el receptor de glutamato 1 selectivo de AMPA (GluA1). Los niveles reducidos de m6A dan como resultado una síntesis de proteína sináptica reducida y una función sináptica deteriorada. La metilación del ARN m6A controla la síntesis de proteínas sinápticas y puede desempeñar un papel en el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento y la EA (Castro-Hernández et al., 2023).

El análisis de datos de GWAS, transcriptómica y proteómica obtenidos de varios repositorios de datos para obtener elementos multiómicos expresados diferencialmente (DE) en modelos murinos de EA, predijo una firma lipídica extraída de redes metabólicas a escala del genoma (GSMN) y validada en un conjunto de datos lipidómicos derivados del tejido cortical de ratones nulos ABCA-7. Un estudio de asociación de todo el metaboloma (MWAS) caracterizó la asociación entre el metabolismo lipídico desregulado en suero sanguíneo humano y genes asociados con el riesgo de EA. Se identificaron 203 transcripciones de DE, 164 proteínas DE y 58 ortólogos murinos derivados de GWAS de DE asociados con procesos metabólicos enriquecidos. Las vías metabólicas lipídicas y bioenergéticas estuvieron sobrerrepresentadas en los conjuntos de datos multiómicos de EA. La microglía y los astrocitos se enriquecieron en el transcriptoma metabólico de la enfermedad de Alzheimer, predominantemente lipídico. El análisis de microsíntesis de ácidos grasos reveló 298 asociaciones de SNP de la enfermedad de Alzheimer con metabolitos, de los cuales el 70% correspondía a clases de lípidos (García-Segura et al., 2023).

La enfermedad de Alzheimer es más frecuente en mujeres y algunas características de la enfermedad de Alzheimer también son más prominentes en mujeres. El análisis metabólico, lipidómico y proteómico integrativo del tejido cerebral de ratones reveló alteraciones significativas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y en parte específicas del sexo en toda la firma molecular. Se identificaron alteraciones dependientes del sexo en la síntesis de GABA, la biosíntesis de arginina y en el metabolismo de alanina, aspartato y glutamato. También se encontraron alteraciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer que involucraban lípidos en la vía de elongación de ácidos grasos y el metabolismo de lisofosfolípidos, con un efecto significativo específico del sexo para este último (Strefeler et al., 2023).

El factor inhibidor de la migración (MIF) y el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides 1 (sTREM1) aumentan a lo largo del continuo de la EA. Los niveles de MIF y sTREM1 aumentan en la EA. Las proteínas neuroinflamatorias están altamente correlacionadas con los niveles de pTau en el LCR y con las puntuaciones del MMSE (Hok-A-Hin et al. 2023).

Yang et al (2023) introdujeron una estrategia basada en la focalización de G-quadruplex (G4) lista para usar para rescatar la disfunción mitocondrial en la EA. Un G4s está presente dentro del promotor de un regulador epigenético del envejecimiento BAZ2B. Los ligandos específicos de G4 que se dirigen a BAZ2B G4s podrían regular a la baja de manera significativa la expresión de BAZ2B y aliviar la disfunción mitocondrial. Esta es una nueva forma de rescatar la disfunción mitocondrial en la EA al dirigirse a G4s en un promotor regulador epigenético del envejecimiento específico. La metilación del ADN (5mC) y la hidroximetilación (5hmC) son modificaciones del ADN que sirven como reguladores temporales y específicos de los tejidos de la expresión génica. Las enzimas de la familia TET regulan dinámicamente estas modificaciones epigenéticas en respuesta a las condiciones ambientales, conectando los factores ambientales con la expresión génica. Muchos estudios epigenéticos han identificado cambios en 5mC y 5hmC asociados con la EA. Armstrong et al (2023) realizaron una resecuenciación dirigida de TET1 en una cohorte de EA de inicio temprano (EOAD) y muestras de control. Se encontró que un enriquecimiento significativo de variantes raras de TET1 estaba asociado con la EA. Se han identificado regiones hidroximetiladas diferencialmente (DhMR) en genes clave responsables de regular el metiloma: TET3, DNMT3L, DNMT3A y MECP2. En el modelo de ratón 5xFAD con un alelo Tet1 KO, los cambios significativos en la neuropatología, 5hmC y la expresión de ARN se asociaron con la pérdida de Tet1. La pérdida de Tet1 aumentó significativamente la carga de placa amiloide en el ratón 5xFAD y condujo a una tendencia no significativa hacia una respuesta de estrés asociada a la EA exacerbada en ratones 5xFAD. A nivel molecular, se encontraron DhMR significativos enriquecidos en genes involucrados en vías responsables de la organización de la proyección neuronal, el desarrollo y la organización de las espinas dendríticas y el ensamblaje de la mielina. El análisis de RNA-Seq reveló un aumento significativo en la expresión de genes asociados a la EA, como Mpeg1, Ctsd y Trem2. Las enzimas TET, particularmente TET1, que regulan el metiloma, pueden contribuir a la patogénesis de la EA, ya que la pérdida de la función de TET aumenta la patología asociada a la EA.



Un estudio de asociación de todo el epigenoma (EWAS) que utilizó perfiles de DNAm en la corteza entorrinal (CE) de pacientes con EA identificó 12 sitios de citosina-fosfato-guanina (CpG) que mostraban una asociación significativa en todo el epigenoma con el estado de caso-control o la estadificación de la proteína tau de Braak. Cuatro de estos CpG, ubicados cerca de CNFN/LIPE, TENT5A, PALD1/PRF1 y DIRAS1, representan hallazgos novedosos. La integración de los niveles de DNAm con los datos de expresión de ARNm basados en la secuenciación de ARN generados en los mismos individuos mostró correlaciones significativas de DNAm-ARNm para 6 de los 12 CpG significativos. Al calcular las tasas de aceleración de la edad epigenética utilizando dos estimadores de "reloj epigenético" propuestos recientemente, se encontró una asociación significativa con el

envejecimiento epigenético acelerado en los cerebros de pacientes con EA (Sommerer et al., 2023). Es probable que los SNP que contribuyen a la aceleración del envejecimiento también estén asociados con la progresión del deterioro cognitivo leve (DCL) a la EA. El análisis de correlación genética y el análisis de supervivencia de un solo *locus* entre los SNP relacionados con la aceleración

de la edad epigenética intrínseca y extrínseca (IEAA y EEAA) y el tiempo de progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia por EA encontraron asociaciones entre IEAA/EEAA y EA (positivas para IEAA-EA y negativas para EEAA-EA), y también encontraron que 70 SNP IEAA y 81 EEAA tenían asociaciones con el tiempo de progresión del deterioro cognitivo leve a la EA (Liu et al., 2022).

Las alteraciones epigenéticas del cerebro contribuyen al deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los ratones knock out en los que se eliminó uno de los tres genes miR-124 (miR-124-3) mediante ingeniería genética mediada por CRISPR/Cas9 desarrollan un fenotipo de déficit cognitivo. La deficiencia de miR-124 en el cerebro del ratón resultó en una regulación positiva del gen del receptor 3 de rianodina (RyR3), y los déficits cognitivos en ratones knock out de miR-124-3 se mejoraron al reducir la expresión de RyR3 mediante RNAi. La deficiencia de miR-124 facilitó la apoptosis neuronal inducida por A β 42. El deterioro cognitivo relacionado con la edad está asociado con la deficiencia de miR-124 (Liu et al., 2022).

Balmorez et al (2023) identificaron las redes de interacción genética (vías) del envejecimiento y la longevidad en el contexto de la EA mediante el uso de un análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes por Reactome que realiza referencias cruzadas con más de 100 bases de datos bioinformáticas para permitir la interpretación de las funciones biológicas de los conjuntos de genes a través de una amplia variedad de redes de genes. Hubo una amplia gama de vías biológicas involucradas en los genes de AR y longevidad compartidos con los genes de EA. Los genes AR identificaron 261 vías, de las cuales 26 vías (10% de las vías de los genes AR) se identificaron además por la superposición de genes entre los genes AD y AR. Las vías superpuestas incluyeron la expresión génica (ApoE, SOD2, TP53 y TGFB1), el metabolismo proteico y la SUMOilación (ligasas E3 y proteínas diana), la transducción de señales ERBB4, el sistema inmunitario (IL-3 e IL-13), la muerte celular programada y la desgranulación plaquetaria. 49 vías asociadas con genes de longevidad, de las cuales 12 vías (24% de las vías de los genes de longevidad) se identificaron además por la superposición de genes entre los genes AD y longevidad. Incluyen el sistema inmunitario (IL-3 e IL-13), el ensamblaje, remodelación y depuración de lipoproteínas plasmáticas y el metabolismo de vitaminas liposolubles. Geng et al (2023) implementaron el análisis de red de coexpresión génica ponderada (WGCNA) para explorar el papel de las histonas desacetilasas de clase I (HDAC) en la EA, que incluían HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC8, con el objetivo de estudiar cómo las HDAC de clase I afectaban a la EA. HDAC1 y HDAC8 se expresaron más en la corteza de los pacientes con EA que en los controles, mientras que HDAC2 y HDAC3 se expresaron menos. El análisis de enriquecimiento funcional reveló que la vía de señalización de Wnt y la plasticidad sináptica desempeñaron un papel importante en la modificación de HDAC1 y HDAC8, mientras que la unión gap y la unión célula-célula estuvieron involucradas en la regulación de HDAC2 y HDAC3 en la progresión de la EA. Kim et al (2022) analizaron los cambios transcriptómicos en el cuerpo estriado de ratones transgénicos APP/PS1 (proteína precursora amiloide/presenilina 1) y su asociación con los cambios mediados por la proteína de unión a metil-CpG 2 (MeCP2) en la firma epigenética estriatal durante la progresión de la EA. Se confirmaron vías enriquecidas, incluidas la respuesta inmunitaria y la inflamatoria, en el envejecimiento normal y la EA, respectivamente. Se descubrió que las vías enriquecidas de regulación de la expresión génica, regulación transcripcional y vías catabólicas de proteínas estaban significativamente alteradas en la EA temprana. Se sugirió que los genes unidos a MeCP2 que estaban significativamente alterados en el transcriptoma eran genes diana que tienen un papel en el cuerpo estriado del modelo de EA en etapa temprana. La alteración del perfil transcriptómico estriatal en ratones APP/PS1 estuvo relacionada con varias vías biológicas. El análisis comparativo de los cambios transcriptómicos y las regiones unidas a MeCP2 descubrió que un grupo de genes expresados de manera diferencial puede estar regulado bajo el control epigenético de MeCP2.

Alves et al (2023) exploraron la posible expresión y regulación de receptores olfativos (OR) y gustativos (TASR) cerebrales seleccionados en la corteza orbitofrontal (OFC) humana de EA esporádica. Los genes OR y TAS2R se expresan y se regulan a la baja de forma marcada en la OFC en las primeras etapas de la EA esporádica, lo que precede a la reducción progresiva de sus niveles de proteína y la aparición de la neuropatología asociada a la EA. El patrón de expresión no siguió la progresión de la enfermedad, lo que sugiere una regulación transcripcional a través de mecanismos epigenéticos. Se observó un aumento de los niveles globales de H3K9me3 en la OFC y un

enriquecimiento sustancial de esta firma represiva en los OR y el promotor proximal de TAS2R en las primeras etapas de la EA, con interacción entre H3K9me3 y MeCP2 y un aumento de los niveles de proteína MeCP2. MeCP2 podría estar implicado en la regulación transcripcional de OR y TAS2R a través de la interacción con H3K9me3, como un evento temprano en la patogénesis de la EA.

La exposición al estrés crónico es el principal factor ambiental que conduce al deterioro cognitivo. La adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN bicatenario 1 (ADAR1) está implicada en la aparición del deterioro cognitivo inducido por estrés crónico. La variación del gen de la fosfoproteína regulada por dopamina y adenosina 3'5'-monofosfato (DARPP-32) afecta la función cognitiva. ADAR1 puede desempeñar un papel clave en el deterioro cognitivo inducido por estrés crónico al actuar sobre DARPP-32. El inductor de ADAR1 alivia el deterioro cognitivo y recupera la expresión disminuida de la proteína DARPP-32 en el hipocampo y la corteza prefrontal de ratones BALB/c con exposición crónica a estrés impredecible. ADAR1 afecta la expresión de DARPP-32 a través de miR-874-3p (Wang et al., 2023).

La A β y la α -sinucleína patológicas están asociadas con un espectro de demencias relacionadas, que van desde la EA y la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) hasta la demencia por enfermedad de Parkinson (PDD). El estudio de las diferencias en la metilación y transcripción del ADN en cinco grupos definidos neuropatológicamente (controles cognitivamente sin deterioro, EA, DLB pura, DLB con EA concomitante (DLBAD) y PDD) mostró que el PDD era transcripcionalmente único y se correlacionaba con un patrón de hipometilación inesperado en comparación con las otras demencias y controles. Las diferencias entre PDD y DLB fueron especialmente notables con 197 regiones metiladas diferencialmente (Fisher et al., 2023).

La N6-metiladenosina (m6A) es la modificación de ARN más abundante, que afecta la patogénesis y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Li et al (2022) exploraron el papel potencial de 25 reguladores comunes de metilación de ARN m6A en EA. Se seleccionaron 14 reguladores m6A relacionados con EA analizando las diferencias entre pacientes con EA y controles normales. Con base en los reguladores m6A seleccionados, los pacientes con EA podrían clasificarse bien en dos modelos m6A utilizando agrupamiento por consenso. Los dos grupos de pacientes tenían diferentes perfiles inmunológicos y los reguladores de m6A se asociaron con los componentes de las células inmunes. Además, se obtuvieron 19 genes clave de la enfermedad de Alzheimer mediante el cribado de genes diferenciales a través de una red de coexpresión génica ponderada y un análisis de regresión de operadores de selección y contracción absoluta mínima, que se asociaron en gran medida con importantes reguladores de m6A durante la aparición de la enfermedad de Alzheimer. NOTCH2 y NME1 podrían ser objetivos potenciales para la regulación de la enfermedad de Alzheimer por m6A. La desregulación de la metilación de m6A influye en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y es útil para la clasificación de subtipos y la infiltración inmunológica de la enfermedad de Alzheimer.

Eje intestino-cerebro

La microbiota intestinal representa una población diversa y dinámica de 100 billones de microorganismos simbióticos que albergan el tracto gastrointestinal, lo que influye en la salud y la enfermedad del huésped. Existe una interacción bidireccional entre el intestino y el cerebro a través del eje intestino-cerebro, que integra la función intestinal periférica con los centros cerebrales emocionales y cognitivos a través de mediadores neuroinmunoendocrinos. El envejecimiento altera la población microbiana intestinal, lo que contribuye a las alteraciones gastrointestinales y los trastornos del sistema nervioso central. Los estudios experimentales y clínicos revelaron el papel de la microbiota intestinal en la cognición del huésped, y la disbiosis relacionada con la edad influye en la neurodegeneración. La disbiosis microbiana intestinal induce la secreción de amiloide y lipopolisacáridos (LPS), lo que altera la permeabilidad gastrointestinal y la barrera hematoencefálica. Las alteraciones en la vía de señalización inflamatoria promueven la neuroinflamación, la lesión neuronal y la muerte neuronal programada en la enfermedad de Alzheimer. Las propiedades antimicrobianas del A β son una forma de respuesta inmunitaria innata contra los microbios patógenos. Los péptidos bacterianos pueden compartir mimetismo molecular con el A β , lo que

provoca cambios conformacionales, plegamiento incorrecto y agregación del A β , que activan la microglía (Kesika et al., 2021; Kowalski et al., 2019; Shabbir et al., 2021).

La microbiota intestinal y la epigenética pueden influir directamente en la patogénesis de la EA a través de sus efectos sobre múltiples vías, entre ellas la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la proteína amiloide. Se sabe que varios microbios intestinales, como Actinobacteria, Bacteroidetes, E. coli, Firmicutes, Proteobacteria, Tenericutes y Verrucomicrobia, desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la EA. Estos microbios y sus metabolitos modulan varios procesos fisiológicos que contribuyen a la patogénesis de la EA, como la neuroinflamación y otros procesos inflamatorios, la deposición de amiloide, el síndrome de tormenta de citocinas, la alteración de la señalización de BDNF y NMDA, lo que perjudica los procesos del desarrollo neurológico. Los marcadores epigenéticos asociados con la EA incluyen principalmente modificaciones de histonas y metilación del ADN, que están bajo el control directo de una variedad de enzimas, como las acetilasas y las metilasas. La actividad de estas enzimas depende de los metabolitos generados por el microbioma intestinal del huésped. Tanto la microbiota intestinal como la epigenética son procesos dinámicos y muestran un alto grado de variación según la dieta, los factores estresantes y los factores ambientales. La relación bidireccional entre la microbiota intestinal y la epigenética sugiere que podrían trabajar en sincronía para modular la representación de la EA, su patogénesis y progresión (Nagu et al., 2021; Sun et al., 2022; Nguyen et al., 2023).

Farmacogenética y Farmacoepigenética

La red farmacogenética de genes potencialmente involucrados en la eficacia y seguridad de los fármacos está integrada por genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos cuya expresión está bajo el control regulador de la maquinaria epigenética.

Genes patogénicos

Varios genes patogénicos pueden contribuir a la neuropatología de la EA. Las mutaciones mendelianas afectan a los genes directamente relacionados con la EA, incluidas las mutaciones en el gen de la proteína precursora beta amiloide (APP) (21q21) (AD1), el gen de la presenilina 1 (PSEN1) (14q24.3) (AD3) y el gen de la presenilina 2 (PSEN2) gen (1q31-q42) (AD4). PSEN1 y PSEN2 son determinantes importantes de la actividad de la γ -secretasa responsable de la escisión proteolítica de las proteínas del receptor APP y NOTCH. Las mutaciones mendelianas son muy raras en la EA (1:1000). Las mutaciones en los exones 16 y 17 del gen APP aparecen con una frecuencia de 0.30% y 0.78%, respectivamente, en pacientes con EA. Asimismo, las mutaciones de PSEN1, PSEN2 y de la proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT) (17q21.1) están presentes en menos del 5% de los casos. Las mutaciones en estos genes confieren perfiles fenotípicos específicos a los pacientes con demencia: patología amiloidogénica asociada con mutaciones de APP, PSEN1 y PSEN2 y tauopatía asociada con mutaciones de MAPT que representan las dos principales hipótesis patogénicas para la EA.

Múltiples variantes de riesgo polimórfico pueden aumentar la vulnerabilidad neuronal a la muerte prematura. Existen al menos 695 genes potencialmente asociados con la EA, de los cuales el más relevante es APOE (19q13.2). El gen de la apolipoproteína E (APOE) (AD2) es el más prevalente como factor de riesgo para la EA, especialmente en aquellos sujetos portadores del alelo APOE-4, mientras que los portadores del alelo APOE-2 podrían estar protegidos contra la demencia. Aunque los genes APP, PSEN1, PSEN2 y MAPT se consideran genes patogénicos importantes para la EA y las tauopatías clásicas, las mutaciones en estos genes representan menos del 5% de la población con EA y, en consecuencia, su influencia en la farmacogenética de la EA asociada a los fármacos antidemencia convencionales es cuantitativamente insignificante; no así en el caso de la inmunoterapia dirigida al depósito de A β . La mayoría de las vacunas anti-EA (inmunización activa y pasiva) se basan en modelos transgénicos con mutantes APP, PSEN1 y PSEN2. En general, la mayoría de los estudios farmacogenéticos en EA se han realizado con genes de susceptibilidad (APOE) y genes metabólicos (CYP).

Hasta la fecha, el gen más influyente en la farmacogenética de la EA es el gen APOE. Múltiples estudios realizados en las últimas dos décadas han demostrado que las variantes de APOE pueden afectar la respuesta terapéutica a los fármacos contra la demencia. En más de 100 ensayos clínicos para la

demencia, APOE se ha utilizado como el único gen de referencia para la farmacogenómica de la EA. Varios estudios indican que la presencia del alelo APOE-4 afecta de forma diferencial la calidad y el grado de respuesta a los fármacos en pacientes con EA tratados con potenciadores colinérgicos, compuestos neuroprotectores, nucleótidos endógenos, inmunotrofinas, vacunas anti-A β , factores neurotróficos, terapias combinadas y otras categorías de fármacos; sin embargo, con frecuencia se encuentran resultados controvertidos debido a problemas metodológicos, diseño de estudios y reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos. La principal conclusión en la mayoría de los estudios es que los portadores de APOE-4 son los peores respondedores a los tratamientos convencionales. Cuando los genotipos APOE y CYP2D6 se integran en grupos bigénicos y se analiza la respuesta terapéutica relacionada con APOE+CYP2D6 a una terapia combinada en pacientes con EA, queda claro que la presencia del genotipo APOE-4/4 es capaz de convertir a los metabolizadores rápidos puros de CYP2D6*1/*1 en respondedores lentos completos a los tratamientos convencionales, lo que indica la existencia de una poderosa influencia del genotipo homocigoto APOE-4 en la capacidad de metabolización de fármacos de los metabolizadores rápidos puros de CYP2D6. Además, se observa una clara acumulación de genotipos APOE-4/4 entre los metabolizadores lentos y ultrarrápidos de CYP2D6.

Adyacente al *locus* APOE (19q13.2) y en desequilibrio de ligamiento con APOE se encuentra el *locus* APOE-4/4. Gen TOMM40. Una repetición poli T en un polimorfismo intrónico (rs10524523) (intrón 6) en el gen TOMM40, que codifica una translocasa de la membrana mitocondrial externa involucrada en el transporte de A β y otras proteínas a las mitocondrias, se ha relacionado con la EA. Se ha demostrado que los genotipos APOE-TOMM40 modifican el riesgo de enfermedad y la edad de aparición de los síntomas. Hay 3 grupos de alelos para rs10524523 ('523'), según el número de residuos 'T': 'Corto' (S, T \leq 19), 'Largo' (L, 20 \leq T \leq 29) y 'Muy largo' (VL, T \geq 30). Las longitudes más largas de rs10524523 se asocian con un mayor riesgo de EA de aparición tardía (LOAD). El poli T intrónico (rs10524523) dentro de esta región afecta la expresión de los genes APOE y TOMM40 en el cerebro de pacientes con LOAD. S/VL y VL/VL son los únicos genotipos poli T de TOMM40 que interactúan con todos los genotipos principales de APOE; en contraste, la asociación APOE-4/4-TOMM40-L/L es única, representando aproximadamente el 30% de los portadores de APOE-4/4. El primer estudio farmacogenético de la región APOE-TOMM40 en pacientes con EA que reciben un tratamiento multifactorial reveló que: (i) los portadores de APOE-4 son los peores respondedores y los portadores de APOE-3 son los mejores respondedores a los tratamientos convencionales; (ii) los portadores de poli T-S/S de TOMM40 son los mejores respondedores, los portadores de VL/VL y S/VL son respondedores intermedios, y los portadores de L/L son los peores respondedores al tratamiento; (iii) los pacientes portadores de un gran número (L) de repeticiones poli T en el intrón 6 del gen TOMM40 (genotipos L/L o S/L) en haplotipos asociados a APOE-4 son los peores respondedores al tratamiento; (iv) los pacientes con variantes poli T cortas (S) de TOMM40 (genotipo S/S), y en menor medida portadores de S/VL y VL/VL, en haplotipos con APOE-3 son los mejores respondedores al tratamiento; y (v) en el 100% de los casos, el genotipo L/L se asocia exclusivamente al genotipo APOE-4/4, y este haplotipo (4/4-L/L) es probablemente responsable de la aparición temprana de la enfermedad, un deterioro cognitivo más rápido y una mala respuesta a diferentes tratamientos.

La construcción de un haplotipo pentagénico que integra todas las variantes posibles de los genes APOE+APOB+EPOC3+CETP+LPL produce 111 haplotipos (H) con niveles diferenciales de colesterol basal (CHO). Alrededor del 75% de estos haplotipos en la población con EA tienen una frecuencia inferior al 1%, el 10% tienen una frecuencia entre el 1% y el 2%, el 8% tienen una frecuencia entre el 2% y el 5%, y solo el 4% de los haplotipos están presentes en más del 5% de los pacientes con EA. Los haplotipos encontrados con mayor frecuencia son H55 (33-CT-CC-AG-CC) (8.79%), H58 (33-CT-CC-GG-CC) y H37 (33-CC-CC-AG-CC) (7.07%). Los haplotipos H104 (44-CC-CC-AA-CC) (0.11%), H110 (44-TT-CC-AG-CG) (0.11%) y H98 (34-TT-CC-AA-CG) (0.11%) mostraron los niveles más altos de CHO, y los niveles más bajos correspondieron a los haplotipos H26 (23-TT-CG-AG-CC) (0.11%), H8 (23-CC-CG-AG-CC) (0.21%), H50 (33-CC-GG-AG-CC) (0.21%) y H63 (33-CT-CG-AA-GG) (0.11%). Todos estos haplotipos influyen en la respuesta de los CHO a los fármacos hipolipemiantes en casos de EA o en pacientes dislipidémicos. Los resultados de la respuesta de CHO relacionada con APOE al tratamiento hipolipemiante en pacientes con EA hipercolesterolémica revelaron que, en términos absolutos, todas las variantes de APOE responden de manera similar (tasa de respuesta >70%) al tratamiento, con una reducción significativa en los niveles de CHO; sin embargo, el análisis de correlación relacionada con

el genotipo caso por caso y los análisis de correlación comparativa de las variantes de APOE muestran un claro patrón diferencial relacionado con APOE de respuesta de CHO al tratamiento, con portadores de APOE-3/3 que exhiben una mejor respuesta que APOE-3/4 > APOE-4/4.

Otros estudios farmacogenéticos recientes con genes patogénicos o mecanísticos indican que la respuesta a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACEI) está asociada con 2 SNPs en la región intrónica de CHAT rs2177370 y rs3793790. El alelo T de CHRNA7 (rs6494223) también se asocia con una mejor respuesta a los AChEI y hay una confirmación adicional de que los portadores de APOE-4 son los peores respondedores a los AChEI convencionales.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden retrasar el deterioro cognitivo en la EA, y esta respuesta es más eficiente en pacientes que albergan las variantes de la IECA rs1800764-T o rs4291-T asociadas con alelos distintos de APOE4; por el contrario, los portadores de APOE4 no responden a los IECA.

Genes metabólicos

Más del 80% de los pacientes con EA son metabolizadores deficientes del clúster tetragénico CYP2D6/2C19/2C9/3A4. Estos cuatro genes CYP codifican enzimas responsables del metabolismo del 60-80% de los fármacos de uso corriente, mostrando diferencias ontogénicas, relacionadas con la edad, el sexo, el ritmo circadiano y la etnia. La distribución y frecuencia de los genotipos CYP son muy similares en la población general y en la EA; sin embargo, la condición de metabolizador rápido (EM), intermedio (IM), lento (PM) o ultrarrápido (UM) es determinante para la eficacia y seguridad de los fármacos cuando se trata a pacientes con EA con fármacos antidemencia o con fármacos para trastornos concomitantes.

Los haplotipos tetragénicos que integran las variantes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5 dan lugar a 156 genotipos. El haplotipo más frecuente es el H3 (1/1-1/1-1/1-3/3) (20.87%), que representa a los metabolizadores normales, y solo 17 haplotipos presentan una frecuencia superior al 1% en la población caucásica. Además del H3, los haplotipos más frecuentes (>2%) son H55 (1/4-1/1-1/1-1/3)(8.41%), H26 (1/1-1/2-1/1-3/3)(8.07%), H4 (1/1-1/1-1/2-3/3)(8.07%), H58 (1/4-1/1-1/2-3/3)(3.99%), H72 (1/4-1/2-1/1-3/3)(3.82%), H2 (1/1-1/1-1/1-1/3)(3.74%), H9 (1/1-1/1-1/3-3/3)(3.57%) y H38 (1xN/1-1/1-1/1-3/3)(2.46%). Esto indica que el 80% de los individuos son deficientes para la biotransformación de los fármacos de uso común, metabolizados por las enzimas CYP2D6-2C9-2C19-3A4.

Se ha propuesto como posible diana para el tratamiento de la EA el citocromo P450 46A1 (CYP46A1) (colesterol 24-hidroxilasa), que controla la eliminación del colesterol del cerebro y está implicado en actividades superiores del SNC. También se ha descubierto que los genes que codifican las enzimas de reacción de fase II están asociados con el riesgo de EA. Por ejemplo, se han encontrado asociaciones entre la delección nula de GSTM1 y GSTT1 y las variantes GSTP1 313 A/G con el riesgo de EA. Estas variantes pueden afectar a la eficiencia de las glutatión S-transferasas (GST) en el metabolismo de fármacos, especialmente en los portadores de APOE4.



Genes Transportadores

Las variantes polimórficas en los genes que codifican las proteínas transportadoras pueden afectar el metabolismo de los fármacos, la penetración cerebral y la accesibilidad a los objetivos neuronales/gliales, y la resistencia a los fármacos. Los genes de la familia ABC y SLC son de especial importancia en la EA. Los genes ABC (ABCB1, ABCC1, ABCG2) y otros genes de esta familia codifican proteínas que son esenciales para el metabolismo y el transporte de fármacos. Las mutaciones en los transportadores ABC influyen en la patogénesis y la terapéutica de los trastornos cerebrales. Los transportadores de eflujo de múltiples fármacos (P-gp1/MDR1, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 4 (MRP4), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)), se encuentran en las células endoteliales que recubren la vasculatura cerebral y desempeñan papeles importantes en la limitación del movimiento de sustancias hacia el cerebro y la mejora de su eflujo desde el mismo.

El ABCB1 es uno de los transportadores de fármacos más importantes del cerebro. Se ha informado que más de 1270 fármacos están asociados con la proteína transportadora Abcb1 (P-gp), de los cuales 490 son sustratos, 618 son inhibidores, 182 son inductores y 269 compuestos adicionales pertenecen a diferentes categorías farmacológicas de productos con potencial interacción con Abcb1. El gen ABCB1 tiene 116 sitios polimórficos en caucásicos y 127 en afroamericanos, con una frecuencia de

alelos menores mayor al 5%. Las variantes comunes son 1236C>T, 2677G>A/T y 3435C>T, y el haplotipo ABCB1*13 involucra los SNP 1236, 2677 y 3435 (TTT) y 3 SNP intrónicos (en los intrones 9, 13 y 14). Los SNPs ABCB1 C1236T, G2677T/A y C3435T influyen en la función de la glicoproteína P de la barrera hematoencefálica (BHE). Los pacientes con EA con una o más T en C1236T, G2677T y C3435T tienen valores de potencial de unión significativamente más altos que los pacientes sin una T. Las variaciones genéticas en ABCB1 podrían contribuir a la progresión de la deposición de A β en el cerebro y algunos SNPs de ABCB1 (C1236T en el exón 12, G2677T/A en el exón 21 y C3435T en el exón 26) y los haplotipos inferidos podrían representar nuevos biomarcadores de EA. ABCB1 transporta directamente A β desde el cerebro a la circulación sanguínea, mientras que el transportador de colesterol ABCA1 neutraliza la capacidad de agregación de A β de una manera dependiente de APOE, lo que facilita la posterior eliminación de A β del cerebro.

Algunos otros ABC han mostrado una asociación potencial con EA. Tanto los SNPs comunes como los raros dentro de ABCA7 se han asociado con EA. El alelo G del SNP rs115550680 de ABCA7 está asociado con la enfermedad de Alzheimer en los europeos. El tamaño del efecto para el SNP en ABCA7 fue comparable con el del SNP rs429358, determinante de APOE ϵ 4. El SNP rs200538373 de ABCA7 está asociado con el empalme alterado del exón 41 de ABCA7 y el riesgo de enfermedad de Alzheimer. ABCA2 se ha vinculado genéticamente con el riesgo de enfermedad de Alzheimer. La expresión del ARNm de ABCA2 está regulada positivamente en la enfermedad de Alzheimer. La metilación de 2 de las 36 islas CpG en el gen ABCA2 se asoció negativamente con el riesgo de enfermedad de Alzheimer. La expresión del ARNm de ACBA2 podría utilizarse para diagnosticar el deterioro cognitivo leve (DCL) y la enfermedad de Huntington (EH) en los controles y para distinguir la EH de la EA, pero no la EA del DCL.

Yamazaki et al examinaron la expresión génica sanguínea y la metilación del gen del miembro 7 de la subfamilia A del casete de unión a ATP (ABCA7) como marcador biológico de la EA. El nivel de expresión del ARNm de ABCA7 en los sujetos con EA fue mayor que en los controles y se correlacionó con el deterioro mental y la progresión de la enfermedad.

ABCG2 está involucrado en el transporte de A β y está regulado positivamente en los cerebros con EA. El gen ABCG2 (C421A; rs2231142) (genotipo ABCG2 C/C) está asociado con la EA y el genotipo ABCG2 C/C y el alelo APOE ϵ 4 pueden ejercer un efecto interactivo sobre el riesgo de EA. La huperzina A, un AChEI permeable al cerebro para el tratamiento de la EA, es un sustrato de ABCB1 pero no de ABCG2. Las variantes polimórficas en ABCB1 pueden afectar la eficacia y seguridad de la huperzina A.

También son importantes para la farmacogenómica de la EA los transportadores codificados por genes de la superfamilia de transportadores de solutos (SLC) y la familia de transportadores de solutos orgánicos (SLCO), responsables del transporte de múltiples compuestos endógenos y exógenos.

Fármacos anti-demencia

La mayoría de los medicamentos contra la demencia se metabolizan a través de las enzimas CYP. El donepezilo es un sustrato principal de CYP2D6, CYP3A4, ACHE y UGT, inhibe ACHE y BCHE y es transportado por ABCB1. Las variantes de CYP2D6 afectan la eficacia y la seguridad del donepezilo en la enfermedad de Alzheimer. La variante común rs1080985 de CYP2D6 se asocia con una respuesta deficiente al donepezilo. Se encontró una mayor frecuencia del alelo mutado *2A de CYP2D6 en pacientes que respondieron que en pacientes que no respondieron (75.38% frente a 43.48%). En un estudio italiano, el 67% de los pacientes respondieron y el 33% no respondieron al tratamiento con donepezilo, con enzimas anormales acumulándose en los que respondieron. Los pacientes chinos con EA con el alelo mutante CYP2D6*10 pueden responder mejor (58% respondedores) al donepezilo que aquellos con el alelo salvaje CYP2D6*1. En contraste, otros estudios revelaron que los PM y UM CYP2D6 tienden a ser respondedores deficientes a las dosis convencionales de donepezilo en comparación con los EM y los IM.

Los pacientes homocigotos para el genotipo T/T/T en los haplotipos ABCB1 más comunes 1236C/2677G/3435C (46%) y 1236T/2677T/3435T (41%) tienen proporciones de concentración plasmática de donepezilo/dosis más bajas y una mejor respuesta clínica que los pacientes con otros genotipos.

Los efectos de la galantamina están potencialmente influenciados por las variantes APOE, APP, ACHE, BCHE, CHRNA4, CHRNA7 y CHRN2. Este fármaco es un sustrato principal de CYP2D6, CYP3A4 y UGT1A1, y un inhibidor de ACHE y BCHE. Las principales vías metabólicas son la glucuronidación, la O-desmetilación, la N-desmetilación, la N-oxidación y la epimerización. La galantamina es metabolizada ampliamente por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 y es un sustrato de la P-gp. Las variantes de CYP2D6 son determinantes para la farmacocinética de la galantamina. Los CYP2D6-PM exhiben concentraciones plasmáticas de galantamina ajustadas a la dosis más altas que los CYP2D6-EM heterocigotos y homocigotos; sin embargo, estos cambios farmacocinéticos podrían no afectar sustancialmente la farmacodinamia. La administración conjunta de galantamina con paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) y eritromicina aumenta su biodisponibilidad. La interacción con alimentos y componentes nutricionales puede alterar la biodisponibilidad de la galantamina y los efectos terapéuticos.

Las variantes APOE, APP, CHAT, ACHE, BCHE, CHRNA4, CHRN2 y MAPT pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia de la rivastigmina, pero las enzimas CYP no están involucradas en el metabolismo de la rivastigmina. Las UGT2B7-PM muestran niveles más altos de rivastigmina con una respuesta deficiente al tratamiento.

ACHE, ABCB4, BCHE, CHRNA4, CHRN2, APOE, MTHFR, CES1, LEPR, y las variantes de GSTM1 y GSTT1 pueden afectar los efectos terapéuticos y tóxicos de la tacrina (el primer AChEI introducido en 1993 y discontinuado años después debido a la hepatotoxicidad). La tacrina es un sustrato principal de CYP1A2 y CYP3A4, un sustrato menor de CYP2D6, y se transporta a través de SCN1A y ABCB4. La tacrina es un inhibidor de ACHE, BCHE y CYP1A2. Tanto la tacrina como algunos híbridos de tacrina pueden causar una inducción de la expresión de CYP1A1, 2B1 y 3A2. La tacrina se asocia con la elevación de las transaminasas en hasta el 50% de los pacientes. El mecanismo del daño hepático inducido por tacrina está influenciado por factores genéticos. La asociación más fuerte se encontró entre los niveles de alanina aminotransferasa y tres SNP ABCB4.

La memantina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que se une preferentemente a los canales de cationes operados por el receptor NMDA; puede actuar bloqueando las acciones del glutamato, mediadas en parte por los receptores NMDA, y también es un antagonista de GRIN2A, GRIN2B, GRIN3A, HTR3A y CHRFAM7A. Varias variantes genéticas patogénicas (APOE, PSEN1, MAPT) y mecanicistas (GRIN2A, GRIN2B, GRIN3A, HTR3A, CHRFAM7A, c-Fos, Homer1b y PSD-95) pueden influir en sus efectos terapéuticos. La memantina es un potente inhibidor de CYP2B6 y CYP2D6, y un inhibidor débil de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4. En los microsomas hepáticos humanos (HLM), la memantina inhibe las actividades de CYP2B6 y CYP2D6, disminuye las actividades de CYP2A6 y CYP2C19 y no tiene efecto sobre las actividades de CYP1A2, CYP2E1, CYP2C9 o CYP3A4. La coadministración de memantina con sustratos de CYP2B6 provoca una disminución del 65% en su metabolismo. En estudios clínicos, se identificó al NR1I2 rs1523130 como la única covariable genética significativa para la depuración de memantina, y los portadores de los genotipos CT/TT NR1I2 rs1523130 presentaron una eliminación de memantina un 16% más lenta que los portadores del genotipo CC.

La farmacogenética de los nuevos tratamientos para la EA, aprobados recientemente por la FDA (Aducanumab, Lecanemab), aún está en estudio.

Componente farmacoepigénético de nuevos tratamientos anti-Alzheimer

Hasta ahora, los fármacos epigenéticos convencionales no han mostrado ningún beneficio en la EA y la neurodegeneración, excepto algunos nutracéuticos y bioproductos con efectos epigenéticos. Sin embargo, la epigenética influye en la eficacia, la seguridad y la resistencia de los fármacos en pacientes con EA tratados con fármacos antidemencia convencionales, y las nuevas opciones con fármacos epigenéticos están bajo escrutinio actual (Han et al., 2023). Chatterjee et al han propuesto 14 fármacos epigenéticos de reposicionamiento de la EA e identificaron sus objetivos a partir de un extenso interactoma humano. Zhang et al generaron una lista de objetivos proteicos anti-EA mediante el análisis de los datos "ómicos" más recientes disponibles, incluidos los datos genómicos, epigenómicos, proteómicos y metabolómicos. Los autores generaron una lista de 524 proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, 18 de las cuales son objetivos de 75 fármacos existentes, nuevos candidatos para su reutilización como tratamientos contra la enfermedad de Alzheimer.

Akkaya et al compararon el daño oxidativo del ADN, la susceptibilidad del ADN a la oxidación y la proporción de GSH/GSSG en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y con una combinación de AChEI+memantina. Se encontró que el daño del ADN era mayor, la proporción de GSH/GSSG era menor en la enfermedad de Alzheimer, las roturas de la cadena de ADN y el daño del ADN inducido por H₂O₂ eran menores en los pacientes que tomaban AChEI+memantina que en los pacientes que tomaban AChEI, y no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a las purinas oxidadas y la proporción de GSH/GSSG.

El deterioro cognitivo relacionado con la edad afecta el aprendizaje, la memoria y las actividades superiores del sistema nervioso central. Cuando este deterioro compromete las actividades de la vida diaria, puede ser compatible con la aparición de demencia. Las metiltransferasas de ADN (DNMT) son enzimas clave en la mediación del proceso de metilación del ADN. Las DNMT son importantes para la impronta genética y son indispensables en el aprendizaje, la memoria y la cognición de los adultos. En consecuencia, los moduladores de las DNMT son candidatos potenciales para la prevención y la intervención terapéutica en los trastornos cognitivos relacionados con la edad, incluida la EA y otras formas de demencia.

Zaman et al investigaron la actividad antifibrilación de la cisteína y su efecto sobre la cinética de la formación de fibrillas amiloideas de la bromelina madre. La cisteína inhibe la fibrilación de la proteína inducida por la temperatura de una manera dependiente de la concentración. La viabilidad celular del amiloide preformado aumenta en presencia de cisteína. La cisteína restaura las estructuras nativas de la bromelina madre. La unión de hidrógeno entre la cisteína y la bromelina del tallo desempeña un papel importante durante la inhibición de la agregación de la bromelina del tallo.

Se diseñó un péptido HPYD (His-Lys-Gln-Leu-Pro-Phe-Tyr-Glu-Glu-Asp) de 10 aminoácidos que rompe la lámina β según la estructura y la secuencia del péptido H102 diseñado previamente. El HPYD muestra una estabilidad mejorada y efectos inhibidores sobre la agregación de A β 1-42 en comparación con el H102. El HPYD, administrado en el cerebro mediante administración nasal, mejora la capacidad de aprendizaje y memoria en ratones transgénicos APP/PS1 al reducir los niveles de proteína A β y APP. La expresión de varios genes relacionados con la vía inflamatoria y el metabolismo de los glucolípidos desregulado en la EA se puede restaurar a niveles casi normales después de la administración de HPYD.

El grupo de genes MS4A (subfamilia A de 4 dominios que abarcan la membrana) está asociado con el riesgo de EA, y la expresión de MS4A6A está correlacionada con la patología de la EA. Un SNP (rs667897) en el *locus* MS4A crea un elemento de respuesta antioxidante y vincula la expresión de MS4A6A con los factores de transcripción Cap-n-Collar (CNC) sensibles al estrés NRF1 (codificado por NFE2L1) y NRF2 (codificado por NFE2L2). El alelo de riesgo de rs667897 genera una fuerte secuencia de unión a CNC que se activa por estrés proteostático de una manera dependiente de NRF1 y se asocia con una mayor expresión del gen MS4A6A. La red reguladora citoprotectora del CNC activa de forma aberrante la expresión de MS4A6A y aumenta el riesgo de EA en un subconjunto de la población.

El inhibidor de la histona desacetilasa M344 reduce A β , reduce la fosforilación de tau Ser396 y disminuye la expresión de los genes β -secretasa (BACE) y APOE ϵ 4. M344 aumenta la expresión de genes relevantes para la EA: BDNF, α -secretasa (ADAM10), MINT2, FE65, REST, SIRT1, BIN1 y ABCA7, entre otros. M344 aumenta la producción de metabolitos sAPP α y CTF α APP, ambos productos de escisión de ADAM10, en concordancia con el aumento de la expresión del gen ADAM10. El tratamiento

crónico de ratones triple transgénicos (APPsw/PS1M146V/TauP301L) con M344 previene el deterioro cognitivo.

La inhibición del complejo G9a/GLP promueve la potenciación a largo plazo (LTP) y sus mecanismos asociativos, como el marcado y captura sináptica (STC). Sin embargo, el papel de este complejo en las alteraciones de la plasticidad sigue siendo difícil de determinar. Sharma et al investigaron la participación del complejo G9a/GLP en el alivio de los efectos de los oligómeros solubles A β -42 (oA β) en la plasticidad neuronal en la región CA1. La regulación del complejo G9a/GLP mediante la inhibición de su actividad catalítica revierte los déficits inducidos por el oligómero amiloide- β en la LTP tardía y la STC. Esto se logra liberando la represión de la transcripción del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf). La inhibición catalítica del complejo G9a/GLP conduce a la regulación positiva de la expresión de Bdnf en los cortes tratados con oA β .

Yangxue Qingnao (YXQN) es una medicina tradicional china con efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral. YXQN redujo la patología similar a la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo en ratones APPswePS1dE9 (APP/PS1). YXQN mejora sustancialmente los defectos de comportamiento en ratones APP/PS1 de 10 meses de edad. Las dosis altas de YXQN suprimen las placas amiloides en el hipocampo y la corteza de ratones APP/PS1, que muestran una reducción del 47-72% en los depósitos de placa. El YXQN disminuye la carga amiloide cerebral al atenuar la β -secretasa BACE1 y la γ -secretasa PS1 en el procesamiento patológico de la APP, y promover el nivel de α -secretasa ADAM10 en el procesamiento fisiológico de la APP para generar más sAPP α , que combate la formación de amiloidosis y también lleva a cabo un efecto neurotrópico y neuroprotector.

El sulforafano ejerce efectos neuroprotectores a través de la expresión regulada positivamente del factor nuclear 2 relacionado con el factor eritroide 2 (Nrf2). El sulforafano regula positivamente la expresión de Nrf2 y promueve la translocación nuclear de Nrf2 al disminuir los niveles de metilación del ADN del promotor Nrf2 en células de neuroblastoma de ratón N2a que expresan de manera estable la proteína precursora amiloide mutante sueca humana (células N2a/APPswe). El sulforafano disminuye los niveles de A β 1-40, A β 1-42, especies reactivas de oxígeno y malondialdehído (MDA), y aumenta la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) en las células N2a/APPswe. El sulforafano también disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6) y reduce los niveles de expresión de la proteína factor nuclear fosforilado- κ B (NF- κ B) p65, ciclooxigenasa-2 (COX-2) e iNOS en las células N2a/APPswe. El sulforafano regula positivamente la expresión de Nrf2 y promueve la translocación nuclear de Nrf2 al disminuir los niveles de desmetilación del ADN del promotor Nrf2, lo que conduce a efectos antioxidantes y antiinflamatorios en un modelo celular de EA.

Se ha sugerido que la intervención nutricional temprana que incluye colina, betaína, vitamina B₆, vitamina B₁₂ y/o ácido fólico podría atenuar el deterioro de las funciones cognitivas. La colina surgió como un micronutriente esencial para el desarrollo normal del cerebro y un modificador epigenético del genoma que podría alterar la metilación, expresión y actividad de los genes neuronales. La colina mantiene la integridad estructural y funcional de las membranas y regula la neurotransmisión colinérgica a través de la síntesis de acetilcolina. La CDP-colina es un neuroprotector clásico en el tratamiento de la EA en varios países.

La expresión de la histona desacetilasa 2 (HDAC2) aumenta fuertemente en la EA. La HDAC2 está vinculada a la sobreproducción de A β . Los niveles elevados de HDAC2 se correlacionan fuertemente con la fosforilación de tau en un modelo murino de EA. La sobreexpresión de HDAC2 induce hiperfosforilación y agregación de tau similar a la EA, acompañada de una pérdida de complejidad dendrítica y densidad de espinas. La expresión ectópica de HDAC2 da como resultado la desacetilación del factor de transcripción del factor nuclear de hepatocitos 4 α (HNF-4A), que interrumpe su unión al promotor miR-101b. La supresión de miR-101b provoca una regulación positiva de su objetivo, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). La introducción de imitadores de miR-101b o ARN pequeños interferentes (siRNA) contra AMPK bloquea la tauopatía inducida por HDAC2 y las alteraciones dendríticas, y los imitadores de miR-101b o siRNA de AMPK rescatan la patología de tau, las anomalías dendríticas y los déficits de memoria en ratones con EA. La vía HDAC2/miR-101/AMPK es un mediador crítico de la patogénesis de la EA.

El deterioro de la microvasculatura cerebral, en particular en el hipocampo, parece ser un evento muy temprano en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, que precede incluso a la deposición de A β . Una microvasculatura dañada reduce el suministro de oxígeno y glucosa a esta región y limita la

producción de ATP. El daño puede ser una función del aumento con la edad en la expresión y actividad de la NADPH oxidasa (NOX) en estos microvasos. Este aumento hace que estos vasos sean vulnerables a los efectos del estrés oxidativo y la inflamación. El aumento de la actividad de NOX con la edad es aún más marcado en el cerebro con enfermedad de Alzheimer, donde se ha demostrado una correlación inversa entre la actividad de NOX y la capacidad cognitiva. Se ha demostrado que la apocinina, un supuesto inhibidor de NOX, bloquea los efectos dañinos de la activación de NOX. La apocinina actúa como un potente eliminador de H_2O_2 y como un débil eliminador de superóxido. Al igual que la apocinina, también se ha demostrado que el oxibato de sodio (SO) bloquea los efectos tóxicos de la activación de NOX. La aplicación de SO genera NADPH y ATP. El SO inhibe el estrés oxidativo y mantiene niveles normales de ATP cerebral en condiciones hipóxicas; y, además, actúa epigenéticamente para atenuar la expresión de NOX (Mamelak, 2023).

Los ácidos hidroxámicos son una clase prometedora y activa de compuestos químicos en la química medicinal. Se han probado nuevos inhibidores de HDAC6 en modelos de EA. Fragmentos de adamantano y terpenos naturales canfan y fenchano, combinados con enlaces de diversa naturaleza con un grupo amida, se utilizaron como grupos CAP en el diseño de algunos de estos compuestos. Los estudios *in silico* mostraron que todos los compuestos sintetizados eran similares a fármacos y podían penetrar a través de la barrera hematoencefálica. Algunos ácidos hidroxámicos inhibieron eficazmente HDAC6 y exhibieron propiedades antiagregantes contra péptidos β -amiloides. En estudios *in vivo* en ratones transgénicos 5xFAD, los ácidos hidroxámicos seleccionados restauraron las funciones normales de memoria al nivel observado en animales de control de tipo salvaje (Neganova et al., 2021).

El inhibidor soluble de la epóxido hidrolasa N-[1-(1-oxopropil)-4-piperidinil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil] urea (TPPU), que se ha descrito como antiinflamatorio y neuroprotector contra la patología de la EA en el modelo de ratón adulto 5XFAD de EA, se administró a ratones hembra de tipo salvaje (WT) apareados con machos heterocigotos 5XFAD durante la gestación y la lactancia. Las crías de dos meses de edad, machos y hembras, de madres tratadas con el vehículo, mostraron pérdida de memoria como se esperaba. Sorprendentemente, el tratamiento materno con TPPU previno por completo la pérdida de memoria en 5XFAD. Los cambios epigenéticos cerebrales inducidos por TPPU en ratones WT y 5XFAD, que modulan la metilación global del ADN (5-mC) y la hidroximetilación (5-hmC) y reducen la expresión génica de algunas enzimas histona desacetilasas (Hdac1 y Hdac2), podrían estar en la base de la neuroprotección a largo plazo contra el deterioro cognitivo y la neurodegeneración. En el análisis neuropatológico, tanto la descendencia WT como la 5XFAD de madres tratadas con TPPU mostraron niveles más bajos de biomarcadores de EA de hiperfosforilación de tau y activación de microglía (Trem2) que la descendencia de madres tratadas con vehículo. Con respecto a las diferencias de sexo, los machos y las hembras fueron protegidos de manera similar por TPPU materno, pero las hembras mostraron niveles más altos de marcadores de riesgo de EA de gliosis y neurodegeneración. Según estos datos informados por Bartra et al (2023), el tratamiento materno con TPPU impacta en la prevención o retraso de la pérdida de memoria y la patología de la EA al inducir modificaciones a largo plazo en la maquinaria epigenética y sus marcas.

La icariina es una sustancia química natural aislada de *Epimedium herba*, con propiedades neuroprotectoras en modelos de EA. La icariina alivia el deterioro cognitivo al regular la expresión de $A\beta$ 1-42, $A\beta$ 1-40, BACE1, tau, tau hiperfosforilada y mediadores inflamatorios. El análisis de DO reveló 35 objetivos centrales relacionados con la EA, y la vía de señalización HIF-1 ocupó el primer lugar según el análisis de la vía KEGG. La icariina se acopló eficazmente con los 35 objetivos centrales y HIF-1 α , y la unión dinámica del complejo HIF-1-icariina dentro de los 100 ns indicó que la icariina contribuyó a la estabilidad de HIF-1 α (You et al., 2022).

Los fármacos antipsicóticos se utilizan actualmente para controlar los síntomas neuropsiquiátricos graves en la demencia. Sin embargo, los neurolépticos muestran efectos secundarios graves en la población de edad avanzada. Las alteraciones epigenéticas inducidas por el envejecimiento pueden estar implicadas en la creciente gravedad de los efectos secundarios asociados con el antipsicótico típico haloperidol y/u otros antipsicóticos atípicos, como la risperidona. La risperidona provoca un aumento de los efectos secundarios motores en ratones ancianos y en ratones 5xFAD. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), el ácido valproico y el entinostat, pueden mitigar los efectos psicomotores inducidos por la risperidona. Los inhibidores de la HDAC también modifican la expresión reducida de D2R y 5-HT2A en el cuerpo estriado. La marca de acetilación de histonas

específica H3K27 está hipoacetilada en los promotores 5htr2a y Drd2 en ratones ancianos y se puede revertir con inhibidores de la HDAC (Rodríguez et al., 2023).

Se han desarrollado nuevos epibioproductos para la prevención y el tratamiento de la EA. Un prototipo de esta modalidad de nuevos tratamientos es la nosustropina. La nosustropina es un extracto derivado del cerebro porcino que en ratones AD trigénicos jóvenes y mayores produjo efectos epigenéticos y neuroprotectores específicos contra la neurodegeneración. La nosustropina reguló la expresión de los genes APOE y PSEN2 relacionados con la EA en ratones APP/BIN1/COP55 jóvenes y mayores, la expresión de los genes relacionados con la inflamación (NOS3 y COX-2) solo en ratones de 3-4 meses de edad, la metilación global (5mC) y *de novo* del ADN (DNMT3a), la expresión de HDAC3 y la actividad de HDAC en ratones de 3-4 meses de edad; y la expresión de SIRT1 y los niveles de proteína histona H3 acetilada en ratones de 8-9 meses de edad. El análisis espectrométrico de masas de los extractos de nosustropina reveló la presencia de adenosilhomocisteinasa, una enzima implicada en la metilación del ADN, y nicotinamida fosforribosiltransferasa, que produce el precursor NAD⁺, mejorando la actividad de SIRT1. La nosustropina ejerce efectos epigenéticos sustanciales contra la neurodegeneración relacionada con la EA, lo que representa un nuevo bioproducto con propiedades epigenéticas en la prevención y el tratamiento temprano de la EA (Martínez-Iglesias et al., 2023).

El ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) que se utilizó para investigar la participación de las modificaciones epigenéticas causadas por A β en ratones hembra envejecidos. La inyección de A β 1-42 indujo una importante alteración neuroquímica en el hipocampo y la corteza prefrontal de los animales y un grave deterioro de la memoria. El tratamiento con SAHA atenuó los cambios neuroconductuales causados por A β 1-42. Los efectos subcrónicos presentados por SAHA fueron a través de la modulación de la actividad de HDAC, la regulación de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la expresión del ARNm de BDNF, acompañados por el desbloqueo de la vía cAMP/PKA/pCREB en el hipocampo y la corteza prefrontal (Athaide Rocha et al., 2023).

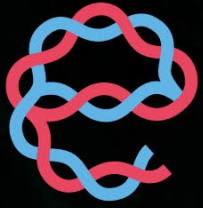
El estudio de las posibles asociaciones de la expresión y metilación de los genes BDNF y COMT en células de sangre periférica con el desarrollo de la EA mostró niveles más altos de expresión de BDNF en el deterioro cognitivo leve que en la EA. La metilación del ADN de las islas CpG y otras secuencias con efectos potenciales en la regulación de la expresión génica reveló una región (BDNF_9) en el gen BDNF con niveles marginalmente más bajos de metilación en la EA (Kouter et al., 2023).

La acetilación de histonas es esencial para la formación de la memoria hipocampal y la mejora de los déficits cognitivos, y la histona desacetilasa 2 (HDAC2) aumenta en el hipocampo de los pacientes con EA. Dubey et al (2022) evaluaron los efectos de los miméticos del óxido nítrico (NO), L-arginina y el donante de NO nitrosotiol, s-nitrosoglutatión (GSNO), sobre la memoria y los niveles cerebrales de HDAC2 en un modelo animal experimental de enfermedad de Alzheimer esporádica (sAD). La inyección intracerebroventricular de estreptozotocina (STZ) indujo déficits cognitivos que fueron atenuados diferencialmente por GSNO y, en menor medida, por L-arginina, con una mejora en las tareas de aprendizaje espacial en la prueba MWM. Estos cambios de comportamiento se asociaron con una disminución de los niveles de marcadores neuroquímicos (niveles de A β , BDNF y HDAC2) en el hipocampo. Los donantes de NO (GSNO) pueden influir en la fisiopatología de la EA a través de la modificación epigenética de la inhibición de HDAC2.

En términos de tratamientos epigenéticos para la EA, las desacetilasas dependientes de zinc (HDAC) han atraído mucha atención como un grupo importante de objetivos epigenéticos en el descubrimiento de fármacos, porque ya se han aprobado cinco inhibidores de HDAC para el tratamiento clínico de cánceres (Li et al., 2022).

Bibliografía

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



euroespes
health



Voces

Peana de aguinaldos. *Miguel Nieto*

Un torbellino de moscas rodea a los guardias que regulan el tráfico y es por mi culpa. La gente no lo entiende. Aunque a los municipales se les ve tan limpios como yo, lo cierto es que se quejan de que estamos sucios. O no lo suficientemente limpios, porque a la vista está que, sobre todo en verano, un remolino de moscas, como un enjambre zumbón, me da vueltas en el mismo sentido en el que giran los coches. Como peana soy muy útil. Desde que decidieron colocarme en medio de la carretera para que, subidos encima, los municipales ordenen el ir y cruzar de los automóviles, hay menos accidentes. Creen que procedo del último circo que pasó por la ciudad, que soy una de esas plataformas en las que suben a los leones para que el domador los enrabieta con el látigo, pero no. Soy una peana vinatera.

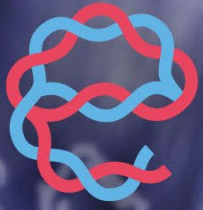
Al Ayuntamiento le hizo gracia el bulo de que me habían comprado al circo que por feria acampa en el llano de la Paca, pero soy un tonel. Bueno, medio tonel, una barrica de vermú partida en dos. Me repintaron de rojo y blanco para hacerme más visible, como a los municipales que subidos en alto organizan el tráfico con un silbato. Me lavaron a conciencia pero tengo tanta melaza reseca en las entrañas que, ya se imaginan, todas las moscas de la comarca se me vienen encima. Como a mi otra mitad, que tiritita en Cambados.

Ahora no hay moscas pero no crean que estoy más tranquila porque, aunque me han retirado del servicio, por Navidad, junto al árbol de las bolas, soy el centro de todas las miradas. Llegada la Inmaculada, me pintan de purpurina, me ponen unas guirnaldas y junto al abeto, que se traen de un vivero de Laponia, nos colocan en medio de la plaza. Es una tradición. Muy antigua. Al árbol le ponen luces y una estrella, y a mí villancicos y una capacha donde los vecinos regalan lo que quieren y buenamente pueden para el personal del Ayuntamiento. Los regalos son modestos, que desde que se arrancaron las viñas los campos sólo dan para ir tirando y el comercio de souvenirs ha bajado mucho desde que los americanos dieron la espantá. Imaginen: todavía tenemos sólo una caja de ahorros que, de tantos empeños, trabaja más como monte de piedad. Pero por estas fechas todo el mundo hace un esfuerzo, como en casa a la hora de la cena de Navidad, y se acerca para entregar el aguinaldo que se reparte entre todos los servidores públicos. Bueno, todos no, que los políticos quedan fuera. Sólo faltaba.

La colecta va para los trabajadores de a pié y escritorio, aunque algunos privilegiados, nadie sabe muy bien por qué, piden su aguinaldo puerta a puerta. Los carteros entregan una estampita allí donde llevan cartas y telegramas, y los basureros hacen lo propio con el isocarro en las calles donde recogen los cubos de inmundicias. Hay otros que también se salen de la norma: el sepulturero y el maestro, a quienes las madres gustan de entregar en mano el presente. Están más considerados. Los barrenderos hacen causa común con el resto y de los poceros no se acuerda nadie. Es la gran cesta de la solidaridad. La Navidad de sonrisa amable concentrada en un serón de mantecados, roscos de matalauva, mazapanes y alfajores. También botellas de vino garrafero, anís y coñac de Rute, sobres que igual contienen algo más que tarjetas navideñas, y bufandas y gorros que depositan sobre todo las abuelas. Los niños, dibujos celestiales y algún muñeco roto. En llegando los Santos Inocentes aparece alguna que otra mierda de pega, y los petardos, que me dejan más sorda que los chillidos de los guardias.

El gordo de la lotería ha pasado sin rozarnos. Como otros años, los bombos no se dieron por aludidos y ni a las participaciones del Cristo de la Buena Suerte, hermandad creada ex profeso por el desesperado administrador de loterías, le ha tocado una pedrea. Se ha corrido el rumor de que la campanada de este año, no las de las uvas, sino la de los regalos, la va a dar ese señor tan orondo como yo antes de serruchararme, que viste de rojo y lana con un gorro de dormir. Viene de donde el abeto, de las nieves más septentrionales del mundo conocido, e incluso imaginado, donde los mulos tienen cuernas y los trineos vuelan.

Me dice el abeto, que de esto entiende, que este santa, que por lo que se sabe no es santo pero hace milagros, este año sí que sí nos va a dar la alegría. Pero a mí, que soy tonel viejo y peana mosqueada, me da que hará lo de siempre. Mucho «Hoo,hooo, hooo», pero Nasti de plasti. Pierdan toda esperanza de que traiga un décimo extraviado de Logroño. Y, ya verán, ya, como pasado mañana sólo me aparecerá encima una caja de Coca Colas. De a litro, eso sí. Las que se beberán en verano mis guardias, en una sutil campaña de la oficina de Turismo para que regresen los norteamericanos de los dólares a desearnos Merry Christmas, comprarnos souvenirs y beberse no cocacolas sino nuestras gaseosas, ligadas con Bourbon de Kentucky, que hasta al Dyc le hacen ascos.



euroespes
health



Publicaciones Científicas

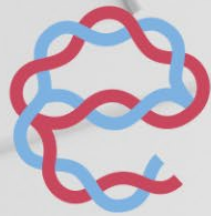
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3. <https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059. <https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. *Pharmacoepigenetics: A long way ahead*. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.
- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174 / 1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci*. 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727

- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol*. 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life*. 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. *Epidrugs and epinutraceuticals*. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinograd Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtréMoring 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.
- Cacabelos R, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Carrera J, Rodríguez D, Naidoo V. The impact of genetic variability on Alzheimer's therapies: obstacles for pharmacogenetic progress. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2025 Jan 21:1-28.



europes
health

Sección Promocional



euroespes health

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



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



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

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



www.euroespes.com
info@euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

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

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

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

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

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

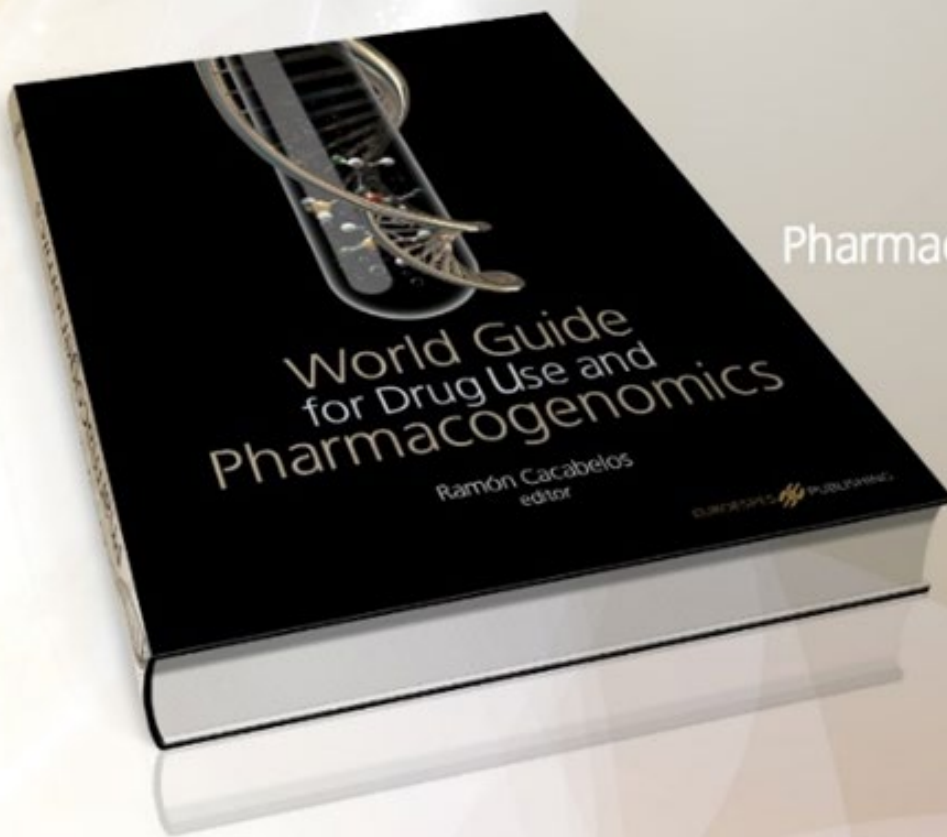
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

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



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

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

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The top half of the cover features a dark blue background with several molecular models. On the left, a ball-and-stick model shows a chain of atoms. In the center and right, there are more complex molecular structures, some appearing as glowing spheres connected by lines, and others as more detailed ball-and-stick models. A network diagram with nodes and connecting lines is also visible, suggesting a systems biology or pharmacogenetics theme.

Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

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

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com