

Vol. 33 (febrero) 2023

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

The EuroEspes Health Medical Journal

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica



CONTENIDOS

1 Editorial Febrero

Ambición de Poder

2 Noticias EuroEspes

EuroEspes Health incorpora EPIX, un nuevo biomarcador epigenético, al diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas

Científicos de EuroEspes Health desarrollan un nuevo producto para la protección del daño cardíaco en un modelo de obesidad

Variantes del gen CYP2D6 influyen sobre la actividad cerebral

Un 80% de los pacientes con Depresión y Demencia mejoran con un tratamiento polivalente

EuroEspes Health inaugura el Departamento de Cardiología Genómica

La Asociación Mundial de Medicina Genómica (World Association of Genomic Medicine)(WAGEM) renueva su Junta Directiva

3 Sistema Nervioso

Papel de la Dopamina en la Conducta

Dopamina y Aprendizaje

Los antidepressivos aumentan la resistencia a antibióticos

Diversas infecciones virales pueden contribuir al daño cerebral en la enfermedad de Alzheimer o en la enfermedad de Parkinson

La microglía senil agrava las consecuencias del ictus

Bases moleculares de la diversidad y morfología de astrocitos en el sistema nervioso

Conectividad Cerebral

Una ventana en el cerebro para ver la mente

El trauma infantil induce apetito compulsivo y obesidad en la vida adulta a través de una ruta leptínica hipotálamo-espinal

La desinhibición de la corteza orbitofrontal sesga la toma de decisiones en la obesidad

El análisis transcriptómico integrativo de la médula espinal en la esclerosis lateral amiotrófica implica la activación glial y sugiere nuevos genes de riesgo

Mecanismos de limpieza amiloide

Una ruta compartida conecta esquizofrenia y trastorno bipolar

Vías serotoninérgicas a la amígdala y conducta en la ansiedad

4 Cáncer

Los metabolitos microbianos dañan el ADN y causan cáncer colorrectal. Función genotóxica de las indolimas

Genómica del Sarcoma

Mutaciones BTG1 en Linfomas

Las mutaciones del promotor TPP1 cooperan con las mutaciones del promotor TERT para alargar los telómeros en el melanoma

5 Envejecimiento

La espermidina activa la proteína trifuncional mitocondrial y mejora la inmunidad antitumoral en ratones

6 Genómica

Genómica de enfermedades prevalentes en Finlandia

Las regiones genómicas de rápida evolución subyacen al desarrollo del cerebro humano

La sinfonía genética que subyace a la evolución de la corteza prefrontal del cerebro

Efectos de variantes mono y bialélicas sobre el origen de enfermedades

Una década de CRISPR

Proyectos de secuenciación en Reino Unido y Estados Unidos examinarán a 200 000 recién nacidos para detectar enfermedades genéticas

Terapia génica de la epidermólisis bullosa

Terapia génica para Epilepsia

Posible sesgo en los estudios de asociación genética

El genoma humano contiene genes virales

7 Epigenética

La desmetilación activa del ADN daña al ácido desoxirribonucleico (ADN)

La arquitectura del exón controla la supresión del ARNm m6A y la expresión génica

8 Farmacogenómica

Nuevas familias de Genes Transportadores

Diseño de antidepresivos de acción rápida mediante la disociación de SERT-nNOS en el núcleo dorsal del rafe

9 Seminario

Ingeniería Celular

Los Astrocitos del bien y del mal en enfermedades neurodegenerativas

10 Actualidad COVID-19

Un gran arsenal vírico y un excelente sistema de evasión inmune

Un ensayo resuelve el debate sobre el mejor diseño para el ARNm en las vacunas COVID

Puede que el último pico pandémico de COVID en China esté remitiendo

El contacto con Coronavirus deforma la capacidad inmunitaria: El futuro de las vacunas anti-COVID

Múltiples vías para la resistencia del SARS-CoV-2 al nirmatrelvir

Nuevas variantes en China

Discriminación de las personas que no se vacunaron durante la pandemia

Los antibióticos podrían regular la memoria inmunológica en los vacunados con vacunas anti-SARS-CoV-2-mRNA

65 millones de personas sufren COVID persistente en el mundo

¿Qué pasará a partir de ahora con las vacunas y la conducta anti-COVID?

La vacuna de espiga intranasal sin coadyuvante provoca inmunidad protectora de la mucosa frente a los sarbecovirus

Las Vacunas anti-COVID afectan la menstruación

COVID-19 y envejecimiento cerebral

El molnupiravir contra COVID podría provocar mutaciones virales

Aprender de la desastrosa respuesta a COVID

11 Artículos Originales

La dinámica de los iones de hidrógeno como vínculo fundamental entre la neurodegeneración y el cáncer: su aplicación a las enfermedades neurodegenerativas, con énfasis en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Parte-1). Salvador Harguindey, Julián Polo Orozco, Stephan J. Reshkin, Khalid Alfarouk

Diferencias fenotípicas que afectan a depresión y ansiedad en la demencia. Ramón Cacabelos, Juan C. Carril, Lola Corzo, Rocío Pego, Natalia Cacabelos, Margarita Alcaraz, Adriana Muñiz, Olaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo

Impacto del gen CYP2D6 sobre la actividad neuronal. ¿Biomarcador para ansiedad, regulación emocional y deterioro cognitivo? Iván Tellado

12 Brevialia

Los Microbios que compartimos con aquellos a los que nos arrimamos

Las hormigas transgénicas arrojan luz sobre el sentido del olfato de los insectos

Brote de gripe aviar en visones de Carral (A Coruña)

Censo de complejos formados por las proteínas mitocondriales

Repensando el Microbioma Fetal y la Hipótesis de la Pureza Uterina

Codificación cerebral de la iluminación en primates

El metabolismo de las mitocondrias establece el ritmo de desarrollo neuronal de las especies

Riesgo de Suicidio entorno al Aborto y los cambios legislativos

La máquina sintetizadora de ADN del virus mpox

La vacunación induce precursores de anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH en humanos

Las Dolinas de Caveolina-1 son esenciales para la mecanoadaptación celular

Mecanismo de ensamblaje del huso acentrosómico en ovocitos. Mutaciones en TACC3 alteran la maduración de los ovocitos humanos

El horario de las comidas es esencial para el control del metabolismo energético

El sexo importa en la regulación de la grasa hepática

Código de barras celular para identificar enfermedades

13 Mercado de la Salud

Dudas sobre la investigación de medicamentos para el Alzheimer

La aprobación de lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer genera polémica y rechazo

Nueva vacuna mRNA contra el virus sincitial respiratorio

El potencial terapéutico de los psicodélicos. El desarrollo de psicodélicos como medicamentos se enfrenta a varios desafíos

Fracaso del tratamiento de la tuberculosis asociado a la evolución de la resiliencia antibiótica

Vacuna multivalente de ARNm modificada con nucleósidos contra todos los subtipos conocidos del virus de la influenza

Un paciente con ELA estableció un récord de comunicación a través de un implante cerebral: Las interfaces cerebrales podrían permitir que las personas paralizadas hablen a velocidades casi normales

La computación inteligente lo conecta todo

Desarrollo de trasplantes de órganos de cerdo a humanos

14 Educación

Ciencia, desinformación y Educación

15 Voces

Nieve. Miguel Nieto

16 Nombramientos

Dr. Miguel Pérez de Juan

17 Publicaciones Científicas

18 Sección Promocional

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Cátedra de Medicina Genómica

Boletín Médico EuroEspes Health 2021 + 2022

Mylogy

Perfil Farmacogenómico

Perfil Genómico Personal (PgenP)

Productos Nutraceuticos de Ebiotec

EDITORIAL FEBRERO

Ambición de Poder

“Quien antepone la autoridad al conocimiento será obedecido por miedo y despreciado por mérito”



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

Una clasificación burda de la especie la divide en sumisos, conformistas y ambiciosos. Los sumisos necesitan vivir gobernados, sin iniciativa, al servicio de algo o de alguien; cualquier decisión es un calvario; lo más sencillo es obedecer órdenes y sobrevivir. Los conformistas son neutros, necesitados de seguridad, pero sin complicaciones; una vez alcanzado ese estado de cierta confortabilidad, cualquier esfuerzo les resulta innecesario; son carne de funcionariado. Y los ambiciosos no se conforman con nada; aún llenos de todo siempre necesitan algo más. Incluso cuando alcanzan el poder, del tipo que sea (político, social, religioso, económico, académico, empresarial, criminal), no se conforman y siguen buscando nuevos desafíos hasta que atraviesan la barrera y el poder les lleva a la corrupción. Porque -aunque la frase fue usurpada por algunos impostores- “el poder tiende a corromper y el poder absoluto corrompe absolutamente”, como le dijo **Lord Acton** a **Mandell Creighton** en una carta el 5 de abril de 1887. Fue un anónimo quien lo refinó después con aquello de que el poder puede corromper, pero el poder absoluto es una delicia.

Cualquier tipo de ambición persigue siempre una forma de poder; y a la ambición de poder le molesta todo lo que no sea empuje hacia ese objetivo. **Henry Adams** fue quien dijo que “un amigo en el poder es un amigo perdido”. Y cuando se usa el poder para posicionar fraudulentamente a quien no lo merece, especialmente en el entorno próximo, entonces se cae en el nepotismo, que suelen criticar quienes más lo practican.

De todas las formas de poder quizá el poder del conocimiento sea el más satisfactorio, pero el poder del conocimiento sin dinero tiene poco recorrido, más allá de la palabra, el discurso, el deseo vano o el reproche. El poder intelectual en un mundo materialista es como un espantapájaros en el desierto; igual de esperpéntico que el poder académico, cuando se acumula con fines curriculares, lejos del servicio a la comunidad que lo alimenta y no siempre admira.

En política, el poder es la norma. Quien no tiene poder no es nadie. Es frecuente ver que quien tiene poder se cree que el poder le da sabiduría o derecho a difundir sus ideas descabelladas (algo corriente entre la fauna de políticos ignorantes actualmente encaramados al árbol de la democracia decadente). En *Litany for Dictatorships*, **Stephen Vincent Benét** dice: “Pensábamos, porque teníamos poder, que teníamos sabiduría”. En *Lacon*, **Charles Caleb Colton** pone freno a la ambición de poder y a la imprudencia de conceder poderes absolutos a cualquiera: “Ningún hombre es lo suficientemente sabio ni lo suficientemente bueno como para que se le confíe un poder ilimitado”. Y esto es así porque, como dice **Thomas Bailey Aldrich** en los *Ponkapog Papers* de 1903, “la posesión de un poder ilimitado hará un déspota de casi cualquier hombre. Hay un posible Nerón en la criatura humana más gentil a dos patas”.

En política, poder y abuso siempre van de la mano. Así, en un discurso para las elecciones de Middlesex en 1771, ya **Edmund Burke** reconocía que “cuanto más grande es el poder más peligroso es el abuso”. Lo cual no parece ser una novedad. En una carta del 18 de Octubre de 1667, **Roger De Bussy-Rabutin** le decía al Conde de Limoges que “Dios suele estar del lado de los grandes escuadrones y contra los pequeños”. Según **Emerson**, Dios también dice: “Tendrás gozo, o tendrás poder, pero no tendrás ambas cosas”. El propio **Emerson**, en *The Conduct of Life*, hablando del poder dice: “La vida es una búsqueda permanente de poder; y este es un elemento con el que el mundo está tan saturado, -sin grieta donde no se aloje,- que ninguna búsqueda honesta queda sin recompensa”. Se queda un poco naïve aquella carta de **Thomas Jefferson** a **John Melish** el 13 de enero de 1813 en la que le decía: “Un hombre honesto no puede sentir placer en el ejercicio del poder sobre sus conciudadanos”. Alguna compensación tiene que tener la política mal pagada para que casi todos los inútiles se pongan a la cola para entrar en las listas electorales. En un discurso de **Oliver Wendell Holmes** el 15 de febrero de 1913 en la *Harvard Law School Association* de Nueva York, decía: “El único premio cuidado por los poderosos es el poder. El premio del general no es una carpa más grande, sino el mando”. En *The Pursue of Justice*, **Robert Kennedy** sostenía en 1964 que “el problema del poder es cómo lograr su uso responsable en lugar de su uso irresponsable e indulgente, de cómo lograr que los hombres de poder vivan para el público en lugar de hacerlo de espaldas al público”.

El problema real es que cuando el humano cae en las fauces del poder, disfrutando de los privilegios de la impunidad, hace falta una gran fuerza moral para sujetarle las mandíbulas. En *Imaginary Conversations*, **Walter Savage Landon** recuerda que “los sabios se vuelven imprudentes y tontos en las cámaras encantadas del poder, cuyas lámparas hacen que cada rostro sea del mismo color”.

El poder es un veneno que en mentes débiles obnubila la perspectiva y les hace olvidar su temporalidad en cualquier faceta de la vida. En política y en economía, “el culto al poder desdibuja el juicio político porque conduce, casi inevitablemente, a la creencia de que las tendencias actuales continuarán. Quienquiera que esté ganando en este momento siempre parecerá invencible”, dice **George Orwell** en una sección de *Shooting an Elephant*, dedicada a *Second Thoughts on James Burham* en 1950.

El poder está exento de pureza y cubierto de inmoralidad. El poeta **Percy Bysshe Shelley** dice en *Queen Mab* que “el poder, como una pestilencia desoladora, contamina todo lo que toca”. Detrás del poder siempre hay un fondo ególatra, un ropaje de intereses o una ornamentación que oculta complejos, frustraciones y ansias de revancha o venganza. El poder es envidioso; tolera mal el éxito ajeno. En palabras de **Shakespeare**, en boca de *Titus Andronicus*, “el águila sufre cuando los pajaritos cantan”. El poder no busca la competencia sino la eliminación del contrario. El poder es cruel e incompasivo. En *Stray Birds*, **Rabindranath Tagore** lo expresa así: “El poder toma como ingratitud el retorcimiento de sus víctimas”.

En el capítulo dedicado a *Automation, Leisure, and the Masses*, en la obra *The Temper of Our Time* de **Eric Hoffer**, publicada en 1967,

se lee: “El poder siempre va cargado con el impulso de eliminar la naturaleza humana de la ecuación de la vida. Los dictadores lo hacen por implantación del terror o por inculcación de fe ciega; los militares lo hacen por disciplina de hierro; y los amos de la industria piensan que pueden hacerlo con la automatización”. Hoy habría que añadir al universo informático y a la globalización dependiente de las telecomunicaciones, convertidas en forma de poder imparable e invasivo.

En *Mirror of the Sea*, **Joseph Conrad** afirma que “para ser un gran autócrata tienes que ser un gran bárbaro”; y en *Cinna* –según una traducción de **Paul Landis- Corneille** dice: “La omnipotencia se compra con miedo incesante”; y “cuando el poder está casado con el miedo crónico se vuelve formidable”, sostiene **Eric Hoffer** en *The Passionate State of Mind*. Al final, la tensión agota, te debilita y te derrumba. En una versión de *Hecuba* –traducida por **William Arrowsmith- Eurípides** sentencia: “El poder no da ninguna fortaleza a la mano; no se sostiene, pronto perece, y la grandeza se va”. El poder conlleva penas y sufrimiento, como precio a la satisfacción. **Charles Caled Colton** dice que “para conocer los dolores del poder, debemos acudir a quienes lo tienen; para conocer sus placeres, debemos acudir a aquellos que lo buscan”. Y una cosa compensa a la otra, ya que, como dice **William Hazlitt** en *The Art of Worldly Wisdom*, “el poder es placer y el placer endulza el dolor”.

La buena administración del poder es un arte solo posible en mentes privilegiadas; y la mala administración del poder es una desgracia para quien lo ejerce y para quien lo sufre. El poder no se sostiene por sí mismo; necesita apoyos, sin los cuales es imposible asentar las bases del dominio sobre supuestos inferiores. Quizá la mayor expresión de poder se la debemos a **Arquímedes**, cuando dijo –según la *Collection* de **Pappus**–: “Dadme un punto de apoyo y moveré el mundo”. Es el tipo de apoyo recibido lo que define la fórmula de poder (si no, pregunten a cualquier político). No es la ideología sino el interés lo que marca la hoja de ruta. **Henry Adams** decía que “cuando el poder es ejercido por energías anómalas es el más grave de los hechos”. La embriaguez de poder puede precipitar falsas bondades. Como decía **Esquilo** en *Agamenón*, “para los poderosos incluso ceder es gracia”. Más frecuente es la toxicidad. Dice **Nietzsche** en *The Will to Power*, en 1888, “hay

una necesidad universal de ejercer algún tipo de poder, o de crear para uno mismo la apariencia de algún poder, aunque sólo sea temporalmente, en forma de intoxicación”.

Está bastante asumido que el fuerte domina al débil, a pesar de que la Biblia ponga a David de héroe frente a Goliat. Y es una realidad incuestionable que la civilización progresa en la medida que el poder de los fuertes proyecta nuevas alternativas de futuro. Por lo tanto, el poder es una realidad en cualquier especie, que para progresar necesita líderes en la manada a los que les corresponde arrastrar a los sumisos y a los conformistas para que la rueda del progreso dé vueltas. Lo importante es saber elegir a esos líderes. En *The Public Philosophy*, **Walter Lippmann** asegura que “el primer principio en un estado civilizado es que el poder es legítimo sólo cuando está bajo contrato”. La hegemonía social y empresarial surge de las iniciativas privadas que hacen destacar a las personas y sus obras. En una traducción de **Robert Graves** de *On the Civil War* de **Lucan**, escrita en el siglo I, se contempla: “Niega a un hombre fuerte lo que le corresponde, y él tomará todo lo que pueda obtener”. Tampoco conviene olvidar las observaciones de **Lucrecio**, dos siglos antes, en *On the Nature of Things* (traducido por **H.A. Munro**): “Pedir poder es forzar cuesta arriba una piedra que, después de todo, retrocede de nuevo desde la cumbre y busca precipitadamente los niveles de la llanura”. Según **Pascal** en sus *Pensées*, “la propiedad del poder es proteger”.

Todo poder es efímero y tiene circunscripción espacio-temporal. Nadie ostenta la hegemonía del universo, por pequeño o grande que el universo sea; y todo poder se acaba, más tarde o más temprano. Aunque la humildad no es una virtud que agrade al poder, nuestro rico refranero recuerda que “es mejor ser cabeza de ratón que cola de león”. Y la sabiduría de **Publilius Syrus** nos ilustra con aquello de que aunque “un gallo tiene una gran influencia en su propio estercolero”, nunca debemos olvidar que “las liebres pueden jugar sobre el cuerpo de un león muerto”.

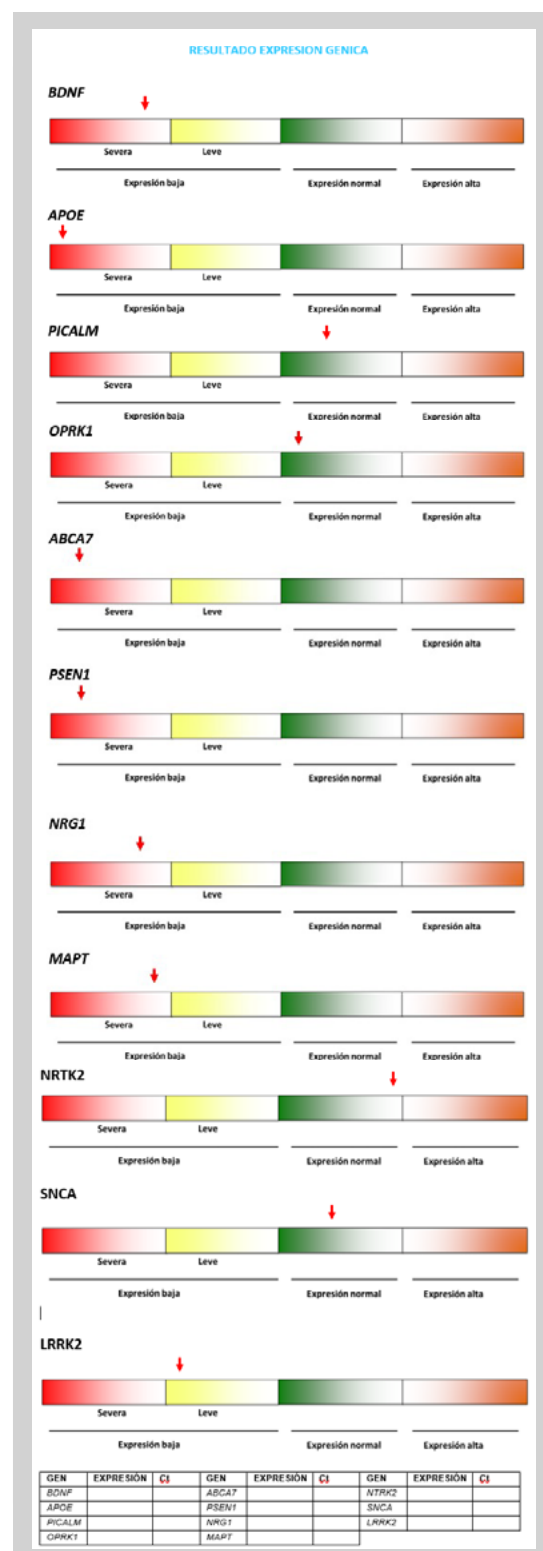
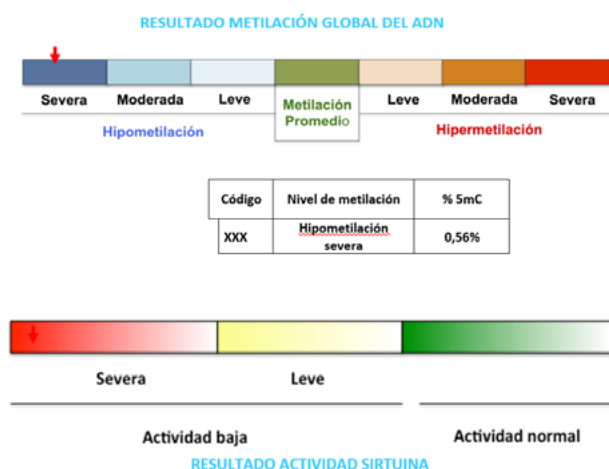
El poder es legítimo cuando se adorna de nobleza y de servicio. Para aquellos que deseen ejercerlo con honradez, **Rousseau** les recuerda que “el más fuerte nunca es lo suficientemente fuerte como para ser siempre el maestro, a menos que transforme la fuerza en derecho y la obediencia en deber”.

1 NOTICIAS

EuroEspes Health incorpora EPIX, un nuevo biomarcador epigenético, al diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas.

El Departamento de Epigenética Médica, que dirige la Dra. Olaia Martínez-Iglesias en EuroEspes Health, incorpora al arsenal de biomarcadores epigenéticos para enfermedades prevalentes un innovador panel para enfermedades del sistema nervioso central, con especial relevancia para el diagnóstico precoz y la monitorización del tratamiento en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson. Este biomarcador epigenético permite diferenciar la demencia degenerativa de la demencia vascular y otras formas de demencia. Además de analizar la metilación global del ADN, cuantifica la expresión de genes de alta relevancia patológica en estas enfermedades, como sirtuina 1, BDNF, APOE, PICALM, ABCA7, NTRK2, PSEN1, SNCA, NRG1, LRRK2, OPRK1 y MAPT.

Panel Epigenético EPIX-END



Científicos de EuroEspes Health desarrollan un nuevo producto para la protección del daño cardíaco en un modelo de obesidad.

Un grupo de científicos, liderado por el Dr. Ramón Cacabelos, acaba de hacer públicos los resultados de un nuevo bioproducto epigenético cardioprotector.

.....

El estudio, realizado por el Dr. Iván Carrera, jefe del Departamento de Biotecnología de la Salud, la Dra. Olaia Martínez-Iglesias, del Departamento de Epigenética Médica, y el Dr. Vinogran Naidoo, del Departamento de Neurociencias Básicas, demuestra los efectos hipolipemiantes, antiarterioscleróticos y cardioprotectores del compuesto RCI-1502, de origen marino, obtenido por procedimientos biotecnológicos no desnaturizantes de la especie *S. pilchardus*. El RCI-1502 es una lipoproteína liofilizada que, en un modelo de obesidad, muestra excelentes propiedades cardioprotectoras, con potencial uso en pacientes con problemas cardíacos y/o factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, hipercolesterolemia, arteriosclerosis y daño coronario.

Carrera, I., Corzo, L., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, R. (2023). Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *International Journal of Medical Sciences*, 20(3), 292-306.

<https://doi.org/10.7150/ijms.80727>

Variantes del gen *CYP2D6* influyen sobre la actividad cerebral.

Un elegante estudio realizado por Iván Tellado, Jefe del Departamento de Diagnóstico Digital del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, muestra la influencia del gen *CYP2D6* sobre la actividad cerebral.

• • • • •

El *CYP2D6* es un gen polimorfo, con cerca de 200 variantes con potencial significado clínico, que participa en el metabolismo de más del 60% de los medicamentos de uso común y cerca del 80% de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso. Según el tipo de proteína que codifica, los fenotipos *CYP2D6* se clasifican en metabolizadores normales (NM, *normal metabolizers*), metabolizadores intermedios (IM, *intermediate metabolizers*), metabolizadores pobres (PM, *poor metabolizers*) y metabolizadores ultra-rápidos (UM, *ultra-rapid metabolizers*). Las personas NM son metabolizadores normales que metabolizan los fármacos de forma eficiente, sin riesgo aparente de toxicidad cuando el consumo de fármacos se hace con dosis adecuadas. Las personas IM presentan un gen defectuoso, que codifica una proteína ineficiente, con una pérdida de actividad aproximada del 50%. En estos casos, para evitar toxicidad, la dosis de medicación debe reducirse a la mitad. Las personas PM tienen un gen mutado, que codifica una proteína defectuosa e ineficiente, de tal modo que cuando consumen un medicamento que se metaboliza vía *CYP2D6* el fármaco no se metaboliza ni elimina adecuadamente, con la consecuente acumulación del fármaco en sangre y tejidos y la consiguiente toxicidad. Estas personas no deben consumir medicamentos que metabolicen vía *CYP2D6*. Finalmente, las personas UM son portadoras de un gen multiplicado que codifica dos o más copias de una proteína altamente eficiente que, cuando consumen el medicamento, lo destruyen de forma inmediata sin que el fármaco disponga de tiempo para desplegar ningún efecto terapéutico. En estos casos hay que aumentar la dosis del fármaco para que haga efecto o elegir otro que no se metabolice vía *CYP2D6*.

Diversas mutaciones en el *CYP2D6* pueden dar lugar a enfermedades, además de alteraciones en el procesamiento de fármacos. Es un gen muy pleiotrópico que, además de abundar en hígado e intestino, también se expresa en cerebro.

La idea brillante de Iván Tellado fue analizar la actividad cerebral de pacientes NM, IM, PM y UM con el fin de observar si las variantes genotípicas que dan lugar a los fenotipos NM, IM, PM y UM afectaban la función del cerebro y/o diferían entre ellas. Al analizar la actividad bioeléctrica cerebral mediante cartografía cerebral computerizada, Iván Tellado comprobó que las personas NM muestran la mejor actividad cerebral, mientras que las IM presentan una actividad intermedia y las PM despliegan una actividad cerebral más pobre, con una disminución de la actividad alfa normal.

Este hallazgo es interesante y relevante porque los pacientes con peor actividad cerebral son también los que peor responden a los medicamentos, con mayor riesgo de toxicidad. Es altamente probable que en estos casos, un medicamento mal administrado pueda afectar la función cerebral de estas personas con mayor facilidad y consecuencias más peligrosas que en personas NM.

Un 80% de los pacientes con Depresión y Demencia mejoran con un tratamiento polivalente.

.....

La ansiedad y la depresión coexisten con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA) junto con otros trastornos concomitantes (>60%), que requieren tratamientos polivalentes. Un paciente con demencia puede llegar a consumir más de una docena de fármacos diarios. Los regímenes polifarmacéuticos causan interacciones medicamentosas y reacciones adversas potencialmente evitables en número y gravedad con la implementación de procedimientos farmacogenéticos.

Un estudio en más de 2500 pacientes españoles con demencia, que además padecían las consecuencias de cuadros de depresión y ansiedad concomitantes, tratados con una estrategia terapéutica polivalente, demuestra que, mientras la mejoría cognitiva es muy modesta a lo largo del primer año de tratamiento, la respuesta antidepresiva y ansiolítica es excelente en más del 80% de los casos. En general, las mujeres son más propensas a la depresión y la ansiedad que los hombres, pero la respuesta al tratamiento multifactorial es similar en ambos sexos.

La acumulación de variantes defectuosas (>30 genes por paciente en más del 50% de los casos) en los genes que regulan la respuesta a fármacos (genes patogénicos, asociados a la causa primaria de la enfermedad; genes mecanicistas, relacionados con los mecanismos de acción de cada fármaco; genes metabólicos, responsables del metabolismo de los fármacos en hígado, intestino y otros tejidos; genes transportadores, que codifican proteínas de transporte para regular el flujo de los medicamentos hacia adentro y hacia afuera de los órganos diana; y genes pleiotrópicos, involucrados en múltiples rutas metabólicas activas cuando se consumen medicamentos) influye en la respuesta terapéutica a los fármacos antidemencia, antidepresivos y ansiolíticos en regímenes polivalentes. Los genes que más influyen la respuesta terapéutica a la depresión y a la ansiedad en la enfermedad de Alzheimer son *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *COMT*, *MAOB*, *CHAT*, *GSTP1*, *NAT2*, *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *ADRA2A*, *ADRB2*, *BCHE*, *GABRA1*, *HMGCR*, *HTR2C*, *IFNL3*, *NBEA*, *UGT1A1*, *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *MTHFR* y *OPRM1*.

Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñoz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 10.2217/pgs-2022-0137, 2023.

EuroEspes Health inaugura el Departamento de Cardiología Genómica.

El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica ha puesto en marcha un nuevo departamento para atención de problemas cardiovasculares y patologías asociadas. Bajo la dirección del Dr. Miguel Pérez de Juan, un eminente cardiólogo, el Departamento de Cardiología Genómica implantará nuevos procedimientos de protección cardiológica mediante el uso de biomarcadores genómicos y epigenéticos, con el fin de establecer planes preventivos en la población a riesgo.

• • • • •

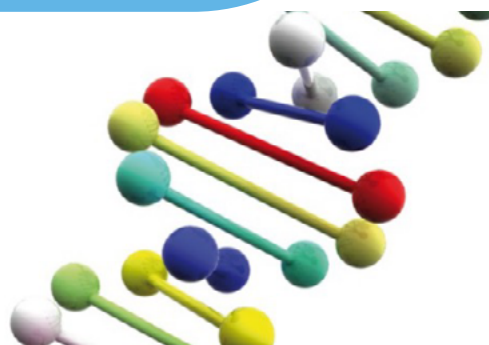
Las enfermedades cardiovasculares son el principal problema de salud en países desarrollados, donde representan el 25% de la morbilidad general. Muchos de los problemas del corazón son potencialmente previsibles y evitables, si se identifica el riesgo con suficiente antelación, para lo cual es necesario implementar estrategias predictivas y programas preventivos.

Además, los problemas cardíacos son responsables de diversas patologías que comprometen al sistema nervioso, desde el ictus y los accidentes cerebrovasculares hasta

la demencia vascular. De hecho, a partir de los 70 años, más del 80% de la población presenta problemas cerebrovasculares, muchos de los cuales tienen su origen patogénico en el corazón.

El Dr. Pérez de Juan cuenta en este departamento con la ayuda de profesionales altamente cualificados, como el Dr. Javier Almeida y Gabriela Torres, así como las divisiones de Genómica y Epigenética dedicadas al desarrollo e implementación de biomarcadores genómicos y epigenéticos.

La Asociación Mundial de Medicina Genómica (*World Association of Genomic Medicine*) (WAGEM) renueva su Junta Directiva.



La *World Association of Genomic Medicine* (WAGEM) fundada y dirigida por el Dr. Ramón Cacabelos renueva su Junta Directiva, con la incorporación de nuevos miembros de diferentes países.

.....

La WAGEM fue fundada en 2008 en la ciudad de A Coruña. El acto fundacional se celebró el día 12 de diciembre de 2008, con la Presidencia de Honor de Sus Majestades los Reyes de España, y el aval de autoridades nacionales y extranjeras, 40 Rectores de Universidades, 20 Presidentes de Colegios Médicos, 15 Presidentes de Asociaciones Farmacéuticas, 8 Presidentes de Reales Academias y 28 Presidentes de Sociedades Médicas. Los oradores principales en la reunión incluyeron a Urs Meyer (Suiza), John Cockcroft (Reino Unido), Filippo de Braud (Italia), Gerardo Jiménez (México), Masatoshi Takeda (Japón), Marvin Edeas (Francia), Francesco Marotta (Italia), Allen Roses (EE.UU.), Munir Pirmohamed (Reino Unido), Ian Hall (Reino Unido) y Amalio Telenti (Suiza). El Comité Científico de WAGEM prometió en 3-4 años lanzar un programa de farmacogenómica que culminaría en 2012 con la publicación de la primera guía mundial de farmacogenómica (*World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*), editada por el Dr. Cacabelos y publicada por EuroEspes Publishing Co.

Junta Directiva de WAGEM

Presidente

- Ramón Cacabelos (España)

Vice-Presidente

- Andrius Baskys (USA)

Tesorero

- Joaquín Bueno (España)

Secretario

- Juan Carlos Carril (España)

Sub-Secretario

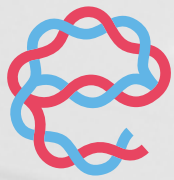
- Vinogran Naidoo (España)

Vocales

- Elena Aguilar (México)
- Iván Carrera (España)
- Dolores Corzo (España)
- Walter Curioso (Perú)
- Lucía Fernández-Novoa (España)
- Francisco Javier Jiménez (México)
- Francesco Marotta (Italia)
- Óskar Martínez (España)
- Olaia Martínez-Iglesias (España)
- Reinaldo Segre (Brasil)
- Masatoshi Takeda (Japón)
- Carmen Vigo (USA)

Comité Honorífico de Miembros Fundadores

- Ramón Cacabelos (España)
- John Cockcroft (Reino Unido)
- Filippo de Braud (Italia)
- Marvin Edeas (Francia)
- Ian Hall (Reino Unido)
- Gerardo Jiménez (México)
- Francesco Marotta (Italia)
- Urs Meyer (Suiza)
- Munir Pirmohamed (Reino Unido)
- Allen Roses (EE.UU.)
- Masatoshi Takeda (Japón)
- Amalio Telenti (Suiza)



euroespes
health

2 SISTEMA NERVIOSO

Papel de la Dopamina en la conducta.

.....

El comportamiento espontáneo está moldeado por la dopamina de dos maneras. El neurotransmisor dopamina tiene roles bien establecidos en comportamientos impulsados por la recompensa, como la búsqueda de alimentos. El descubrimiento de que también da forma al comportamiento espontáneo revela paralelismos entre estos dos fenómenos.

Algunas acciones que las personas realizan están orientadas hacia objetivos específicos, y otras son desencadenadas por estímulos en el entorno. Sin embargo, gran parte de nuestro tiempo lo pasamos en actividades espontáneas y automotivadas, que a menudo toman la forma de acciones habituales. Aunque la investigación ha revelado mucho sobre cómo se aprenden los comportamientos deliberados, se sabe mucho menos sobre la forma en que el comportamiento espontáneo se organiza y se convierte en hábitos. **Markowitz et al.** muestran que el comportamiento espontáneo en ratones está regulado por la dopamina, un neurotransmisor que es más conocido por su papel en el refuerzo de acciones gratificantes.

Los autores estudiaron el mecanismo cerebral por el cual los elementos de acción (movimientos estereotipados como girar a la izquierda o hacer una pausa durante la carrera) se combinan en un comportamiento espontáneo. Se centraron en el cuerpo estriado dorsolateral (DLS), una región clave del cerebro involucrada en la selección, refinamiento, secuenciación y control de las acciones a medida que forman hábitos. La dopamina liberada en el DLS refuerza y vigoriza las acciones gratificantes. Markowitz et al. se preguntaron si también podría tener un papel en el comportamiento no planificado y no estructurado.

El grupo estudió ratones involucrados en un comportamiento espontáneo en una arena abierta en la oscuridad, desprovista de señales externas o recompensas. Para visualizar la

liberación de dopamina en el DLS, utilizaron una técnica de imagen en tiempo real llamada fotometría de fibra, junto con proteínas diseñadas para fluorescencia en respuesta a la unión de la dopamina. Las cámaras capturaron el comportamiento de los animales en 3D, y un algoritmo de aprendizaje automático previamente desarrollado clasificó las diversas secuencias de comportamiento de los ratones en elementos de acción, a los que los autores se refieren como sílabas.

Markowitz et al. demostraron que las sílabas conductuales se asociaron de manera fiable con episodios de liberación de dopamina en el DLS, similar al patrón observado en situaciones de aprendizaje de recompensa. Las fluctuaciones en la dopamina tuvieron dos efectos sobre el comportamiento, en dos escalas de tiempo. Primero, los altos niveles de liberación de dopamina fueron seguidos en cuestión de segundos por una mayor variabilidad en las acciones realizadas por los ratones. Por lo tanto, en la escala de tiempo inmediata, la dopamina promueve la aleatoriedad. En segundo lugar, las sílabas que coincidieron con una gran liberación de dopamina tenían más probabilidades de repetirse en los minutos posteriores que las asociadas con niveles más bajos del neurotransmisor. Por lo tanto, a largo plazo, la dopamina sirve para reforzar las acciones espontáneas.

Para determinar la causalidad, los investigadores realizaron experimentos de estimulación en los que indujeron artificialmente la liberación de dopamina cuando se detectaron sílabas específicas preelegidas (incluyendo “caminar” y “pausa y vuelta”). Esto reprodujo ambas escalas de efecto: después de la estimulación de la dopamina, el ratón realizó las sílabas elegidas con mayor frecuencia; e inmediatamente después de la estimulación, el comportamiento se volvió más variable.

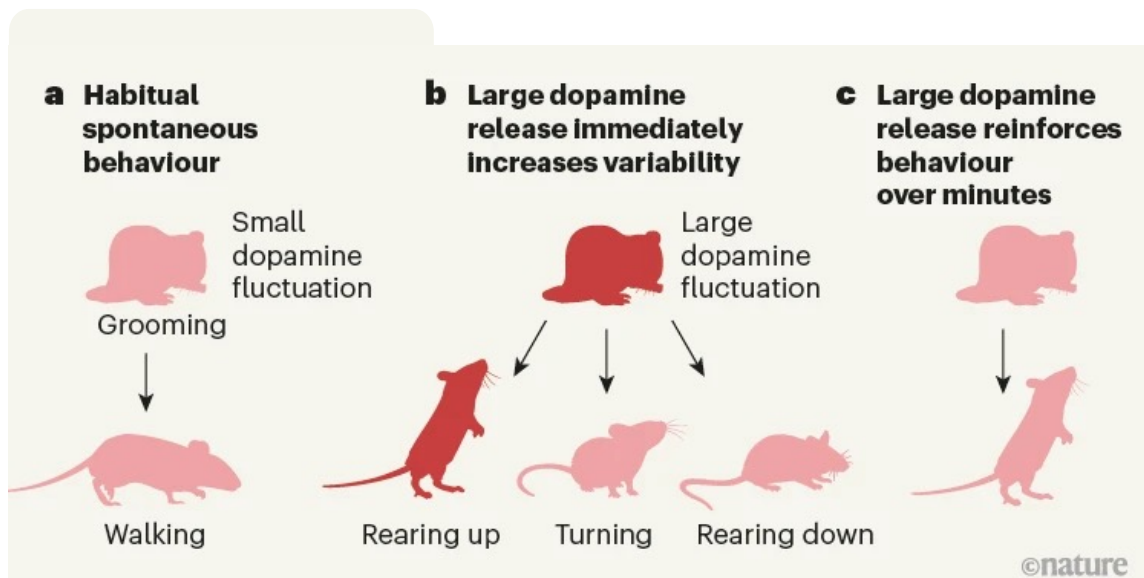
¿Cuáles son las consecuencias de estos efectos aparentemente contradictorios de la dopamina en el comportamiento? La configuración del comportamiento se beneficia tanto de reforzar caminos bien recorridos como de probar nuevas trayectorias, una combinación que garantiza un repertorio robusto pero también flexible. Este efecto resuena con un desafío bien conocido a la teoría del aprendizaje por refuerzo, conocido como la compensación exploración-explotación. ¿Debería un animal hambriento regresar a un sitio de alimentación conocido, o debería explorar con la esperanza de encontrar una mejor fuente de alimento? Se han propuesto varias soluciones teóricas para resolver esta disyuntiva, pero generalmente se refieren a la cantidad (cuánto) y la calidad (cómo) de la exploración. En el contexto del comportamiento espontáneo, los hallazgos de Markowitz y sus colegas, con un comportamiento exploratorio aleatorio, que tiene lugar inmediatamente después de la liberación de dopamina, podrían ofrecer una respuesta sorprendente para la dinámica (cuándo) de la exploración. Si este fenómeno ocurre en el contexto del aprendizaje de recompensa es una pregunta abierta; sin embargo, es lógico pensar que, después de una recompensa, un animal saciado puede permitirse el riesgo de aventurarse lejos de la seguridad de las acciones conocidas.

El doble efecto observado por Markowitz et al. es consistente con lo que sabemos sobre los cambios fisiológicos que la dopamina provoca en el DLS, y en el cuerpo estriado en general. Al igual que otros neuromoduladores y neurotransmisores, la dopamina actúa sobre las neuronas DLS uniéndose a proteínas receptoras especializadas. La unión a la dopamina tiene dos efectos. Provoca una lenta cascada de eventos que resultan en la plasticidad a largo

plazo de los circuitos neuronales activos, tal vez subyacente al refuerzo del comportamiento espontáneo. Y conduce a un aumento inmediato en la excitabilidad del subgrupo de neuronas DLS que promueve acciones, junto con una disminución en la excitabilidad del subgrupo que inhibe las acciones, tal vez subyacente a la mayor variabilidad observada por los autores. Este es un excelente ejemplo de cómo los procesos complejos a gran escala pueden reducirse a mecanismos que se basan en la fisiología celular básica.

El estudio actual proporciona información valiosa sobre el moldeamiento de los comportamientos cotidianos continuos y destaca funciones previamente desconocidas de la dopamina. Un siguiente paso será determinar qué desencadena las fluctuaciones de la dopamina. La liberación de dopamina podría controlarse localmente dentro del DLS, o podría estar regulada por los cuerpos celulares que albergan núcleos de las neuronas de dopamina, que se encuentran en el mesencéfalo. Debido a que el DLS es solo un objetivo de la dopamina del mesencéfalo, este último escenario podría indicar que los cambios en los niveles de dopamina también se comunican a otras áreas del cerebro, con efectos adicionales sobre el comportamiento. Las fluctuaciones pueden ser “ruido” que secuestra los circuitos de aprendizaje de refuerzo existentes para garantizar un amplio repertorio de comportamientos naturales, o podrían estar relacionados de alguna manera con las acciones mismas.

Finalmente, será interesante determinar si la actividad neuronal en el propio DLS influye en la liberación de dopamina, creando un bucle de retroalimentación.



Cómo la dopamina cura el comportamiento rutinario.

a) Markowitz et al. informan que, cuando un ratón está involucrado en una secuencia de comportamiento espontáneo, los cambios entre elementos de actividad llamados sílabas (como el aseo y caminar) van acompañados de pequeñas fluctuaciones en la liberación del neurotransmisor dopamina (indicado por la coloración rosa).

b) Una gran fluctuación de dopamina (rojo) induce variabilidad inmediata en sílabas posteriores.

c) La gran fluctuación también refuerza el comportamiento, por lo que es más probable que una sílaba que coincida con una gran liberación de dopamina (aquí, aseo) se utilice de nuevo. Presumiblemente, cualquiera de las sílabas variables posteriores también coincide con una gran liberación de dopamina (aquí, la crianza) también se refuerza, formando un nuevo comportamiento rutinario.

Nature. doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00004-5>

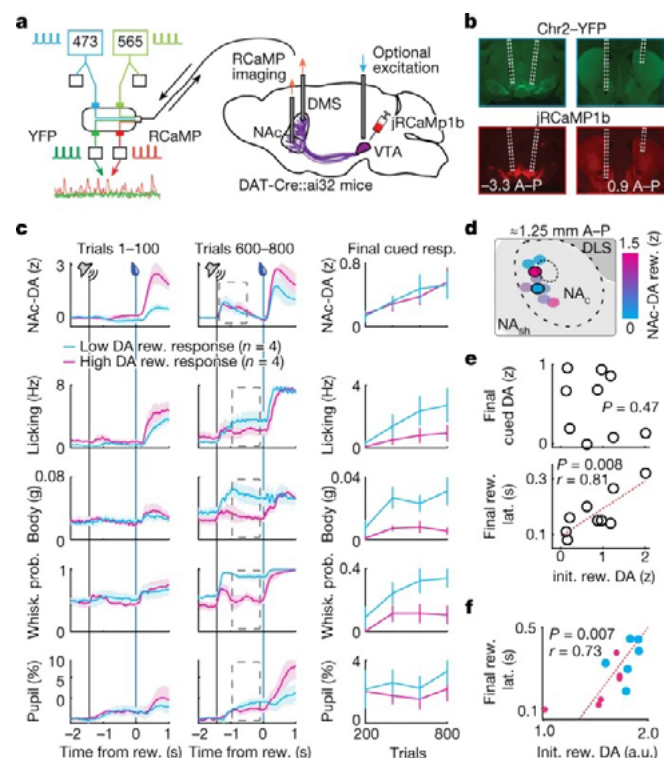
Markowitz, J. E. et al. Nature

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05611-2> (2023).

Dopamina y aprendizaje.

El éxito reciente en la formación de agentes artificiales y robots se deriva de una combinación de aprendizaje directo de políticas de comportamiento y aprendizaje indirecto a través de funciones de valor. El aprendizaje de políticas y el aprendizaje de valores utilizan algoritmos distintos que optimizan el rendimiento conductual y la predicción de recompensas, respectivamente. En animales, el aprendizaje conductual y el papel de la señalización mesolímbica de dopamina han sido ampliamente evaluados con respecto a la predicción de recompensas; sin embargo, hasta ahora ha habido poca consideración de cómo el aprendizaje directo de políticas podría informar nuestra comprensión. **Luke T. Coddington, Sarah E. Lindo y Joshua T. Dudman**, del *Howard Hughes Medical Institute* en el *Janelia Research Campus* de Ashburn, utilizaron un conjunto de datos exhaustivo de movimientos orofaciales y corporales para comprender cómo evolucionaron las políticas conductuales a medida que los ratones ingenuos y con cabeza restringida aprendieron un paradigma de condicionamiento de trazas.

Las diferencias individuales en las respuestas iniciales de recompensa dopaminérgica se correlacionaron con la aparición de una política conductual aprendida, pero no con la aparición de una codificación de valor putativo para una señal predictiva. Del mismo modo, las manipulaciones fisiológicamente calibradas de la dopamina mesolímbica produjeron varios efectos inconsistentes con el aprendizaje de valor, pero predichos por un modelo basado en redes neuronales que utilizó señales de dopamina para establecer una tasa adaptativa, no una señal de error, para el aprendizaje de políticas conductuales. Este trabajo proporciona una fuerte evidencia de que la actividad fásica de la dopamina puede regular el aprendizaje directo de las políticas conductuales, ampliando el poder explicativo de los modelos de aprendizaje por refuerzo para el aprendizaje animal.



Las diferencias individuales en las señales de dopamina mesolímbica se correlacionan con la política conductual aprendida.

Coddington, L.T., Lindo, S.E. & Dudman, J.T. Mesolimbic dopamine adapts the rate of learning from action. *Nature* (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05614-z>.

Los antidepresivos aumentan la resistencia a antibióticos.

La aparición de bacterias causantes de enfermedades que son resistentes a los antibióticos a menudo se atribuye al uso excesivo de antibióticos en personas y ganado. Pero los investigadores se han centrado en otro posible impulsor de la resistencia: los antidepresivos.

Al estudiar las bacterias cultivadas en el laboratorio, un equipo ha rastreado cómo los antidepresivos pueden desencadenar la resistencia a los medicamentos. Incluso después de unos días de exposición, las bacterias desarrollan resistencia a los medicamentos, no solo contra uno sino contra múltiples antibióticos, según el autor principal del estudio **Jianhua Guo**, que trabaja en el Centro Australiano de Biotecnología Ambiental y del Agua de la Universidad de Queensland en Brisbane. A nivel mundial, la resistencia a los antibióticos es una amenaza importante para la salud pública. Se estima que 1.2 millones de personas murieron como resultado directo de ello en 2019, y se prevé que ese número aumente.

Guo se interesó en las posibles contribuciones de los medicamentos no antibióticos a la resistencia a los antibióticos en 2014, después de que el trabajo de su laboratorio encontrara más genes de resistencia a los antibióticos circulando en muestras de aguas residuales domésticas que en muestras de aguas residuales de hospitales, donde el uso de antibióticos es mayor. El grupo de Guo y otros equipos también observaron que los antidepresivos, que se encuentran entre los medicamentos más recetados en el mundo, mataron o retrasaron el crecimiento de ciertas bacterias. Provocan “una respuesta SOS”, desencadenando mecanismos de defensa celular que, a su vez, hacen que las bacterias sean más capaces de sobrevivir al tratamiento antibiótico posterior. En un artículo de

2018, el grupo informó que *Escherichia coli* se volvió resistente a múltiples antibióticos después de haber estado expuesta a la fluoxetina, que comúnmente se vende como Prozac. El último estudio examinó otros 5 antidepresivos y 13 antibióticos de 6 clases e investigó cómo se desarrolló la resistencia en *E. coli*.

En bacterias cultivadas en condiciones de laboratorio



Steve Gschmeissner/Science Photo Library.

bien oxigenadas, los antidepresivos hicieron que las células generaran especies reactivas de oxígeno: moléculas tóxicas que activaron los mecanismos de defensa del microbio. Lo más destacado es que esto activó los sistemas de bomba de eflujo de las bacterias, un sistema de expulsión general que muchas bacterias usan para eliminar varias moléculas, incluidos los antibióticos. Esto probablemente explica cómo las bacterias podrían soportar los antibióticos sin tener genes de resistencia específicos. Pero la exposición de *E. coli* a los antidepresivos también condujo a un aumento en la tasa de mutación del microbio y la posterior selección de varios genes de resistencia. Sin embargo, en las bacterias cultivadas en condiciones anaeróbicas, los niveles de especies

reactivas de oxígeno fueron mucho más bajos y la resistencia a los antibióticos se desarrolló mucho más lentamente. Además, al menos un antidepresivo, la sertralina, promovió la transferencia de genes entre las células bacterianas, un proceso que puede acelerar la propagación de la resistencia a través de una población. Dicha transferencia puede ocurrir entre diferentes tipos de bacterias, lo que permite que la resistencia salte entre especies, incluso desde bacterias inofensivas hasta bacterias patógenas.

Kiran Patil, que estudia las interacciones microbioma-químicas en la Universidad de Cambridge, Reino Unido, dice que en los últimos cinco años ha habido una creciente apreciación de que muchos medicamentos no antibióticos que se dirigen a las células humanas también pueden afectar a las bacterias y contribuir a la resistencia a los antibióticos.

Lisa Maier, que trabaja en la Universidad de Tübingen en Alemania y estudia las interacciones entre los medicamentos y el microbioma, dice que para comprender cómo los antidepresivos pueden impulsar la resistencia a los antibióticos, los investigadores deben determinar a qué moléculas se dirigen los medicamentos en las bacterias y evaluar los efectos de los medicamentos en una variedad más amplia de especies bacterianas clínicamente relevantes. En 2018, Maier y sus colegas encuestaron 835 medicamentos que no se dirigían a los microbios y encontraron que el 24% inhibía el crecimiento de al menos una cepa de bacterias intestinales humanas.

Patil y Maier dicen que es importante reunir evidencias para evaluar el impacto en el mundo real de los antidepresivos en la resistencia, como si los

antidepresivos están impulsando la acumulación de bacterias resistentes a los antibióticos, particularmente las que causan enfermedades, en personas, animales o el medio ambiente. Aunque se han encontrado cantidades significativas de antidepresivos en las aguas residuales, los niveles reportados tienden a caer por debajo de las concentraciones en las que el grupo de Guo vio efectos significativos en *E. coli*. Pero se espera que las concentraciones de algunos de los antidepresivos que tuvieron efectos fuertes en este estudio se alcancen en el intestino grueso de las personas que toman los medicamentos.

Maier dice que varios estudios ahora vinculan los antidepresivos y otros productos farmacéuticos no antibióticos con cambios en las bacterias, y que los estudios preliminares han dado las “primeras pistas” sobre cómo tales medicamentos pueden afectar los microbiomas de las personas que los toman. En humanos sanos, *E. coli* se encuentra principalmente en el intestino grueso, donde las condiciones son anaeróbicas, lo que significa que el proceso descrito en el documento podría no ocurrir al mismo ritmo en las personas. Guo dice que su laboratorio ahora está observando los microbiomas de ratones que recibieron antidepresivos. Los primeros datos no publicados sugieren que los medicamentos pueden cambiar la microbiota intestinal de los animales y promover la transferencia de genes.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00186-y>

Wang, Y. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 120, e2208344120 (2023).

Antimicrobial Resistance Collaborators Lancet 399, 629–655 (2022).

Jin, M. et al. Environ. Int. 120, 421–430 (2018).

Maier, L. et al. Nature 555, 623–628 (2018).

Diversas infecciones virales pueden contribuir al daño cerebral en la enfermedad de Alzheimer o en la enfermedad de Parkinson.

.....

Un análisis de aproximadamente 450 000 registros electrónicos de salud ha encontrado un vínculo entre las infecciones con influenza y otros virus comunes y un riesgo elevado de tener una afección neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer o Parkinson más adelante en la vida. Pero los investigadores advierten que los datos muestran solo una posible conexión, y que aún no está claro cómo las infecciones desencadenan el inicio de la enfermedad.

El análisis, publicado en *Neuron* el 19 de enero, encontró al menos 22 vínculos entre las infecciones virales y las enfermedades neurodegenerativas. Algunas de las exposiciones virales se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad cerebral hasta 15 años después de la infección.

Esta no es la primera vez que los virus se han relacionado con enfermedades neurodegenerativas. La infección con un tipo de virus del herpes se ha asociado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, hace bastantes años. Y un estudio histórico publicado en *Science* el año pasado encontró la evidencia más sólida hasta ahora de que el virus de Epstein-Barr está relacionado con la esclerosis múltiple. Pero muchos de estos estudios anteriores examinaron solo un virus y una enfermedad cerebral específica.

Para comprender si los virus están relacionados con las enfermedades cerebrales de manera más amplia, **Kristin Levine**, científica de datos biomédicos del Centro de Demencias Relacionadas con el Alzheimer de los Institutos Nacionales de Salud de EE, primero, examinó los registros de aproximadamente 35 000 personas con enfermedades cerebrales y aproximadamente 310 000 personas sin ellas, provenientes de FinnGen, una gran base de datos finlandesa que incluye información

de salud. El equipo encontró 45 vínculos significativos entre infecciones y enfermedades cerebrales, y luego los probó contra más de 100 000 registros de otra base de datos, el Biobanco del Reino Unido. Después de este análisis, se quedaron con 22 emparejamientos significativos.

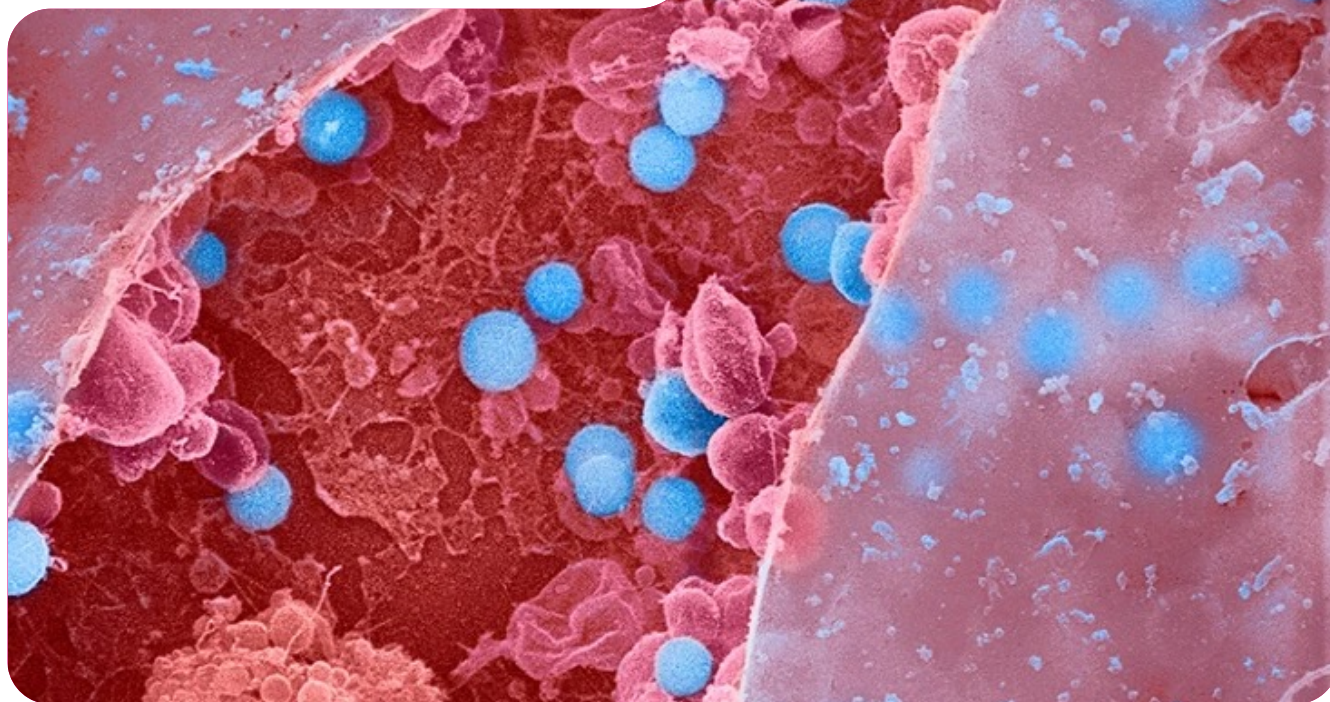
Una de las asociaciones más fuertes fue entre la encefalitis viral, una inflamación rara del cerebro que puede ser causada por múltiples tipos de virus, y el Alzheimer. Las personas con encefalitis tenían aproximadamente 31 veces más probabilidades de desarrollar Alzheimer más adelante en la vida que las personas que no tenían encefalitis. La mayoría de las otras asociaciones fueron más modestas: las personas que tuvieron un ataque de gripe que condujo a la neumonía tenían cuatro veces más probabilidades de desarrollar Alzheimer que las personas que no desarrollaron la gripe con neumonía. No hubo emparejamientos que sugirieran un vínculo protector entre la infección viral y la enfermedad cerebral.

Kjetil Bjornevik, epidemióloga de la Escuela de Salud Pública TH Chan de Harvard en Boston, Massachusetts, y autora del artículo de Epstein-Barr en *Science*, aplaude a Levine y sus colegas por llamar más la atención sobre el papel de las infecciones virales en las enfermedades cerebrales, pero advierte que su enfoque de usar registros médicos “podría ser problemático” porque analizaron solo infecciones que eran lo suficientemente graves como para justificar un viaje a un profesional de la salud. Tener en cuenta las infecciones más leves podría debilitar las asociaciones. Los datos también provienen casi exclusivamente de personas de ascendencia europea, lo que significa que los hallazgos podrían no ser aplicables a la población mundial en general. Fuera de Europa, ciertos virus

son más frecuentes, como el Zika o el virus del Nilo Occidental, por lo que el análisis podría haber perdido vínculos entre esos patógenos y la enfermedad cerebral. Levine reconoce las limitaciones del análisis porque su equipo trabajó con los datos que estaban disponibles.

Estas limitaciones también subrayan la dificultad de desenredar si una infección viral conduce a una enfermedad neurodegenerativa, o si la enfermedad hace que una persona sea más susceptible a la infección. Para hacerlo aún más complicado, los autores encontraron que cuanto más tiempo transcurría entre la infección y el diagnóstico de la enfermedad cerebral, más débil era el vínculo. Se sabe que el cuerpo comienza a cambiar años antes de que se desarrollen los síntomas de la enfermedad cerebral y se haga un diagnóstico, por lo que es difícil determinar cuál está causando cuál. Otra teoría plausible es que estas infecciones virales podrían estar acelerando los cambios moleculares en el cuerpo que ya estaban en curso.

Si los estudios futuros agregan más peso a la conexión entre la infección viral y la enfermedad cerebral, podría ofrecer a los funcionarios de salud una forma tangible de retrasar la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Existen vacunas para muchos de estos virus. Debido a que múltiples tipos de demencia se diagnostican tarde en la vida, cerca de la esperanza de vida promedio, si los médicos pudieran posponer el inicio de la enfermedad incluso un par de años, eso podría significar que muchas personas nunca podrían desarrollar la enfermedad.



Lennart Nilsson, Boehringer Ingelheim International GMBH, TT/SPL.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00181-3>

Levine, K. S. et al. Neuron <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.029> (2023).

Jamieson, G. A., Maitland, J. J., Wilcock, G. K., Craske, J. & Itzhaki, R. F. J. Med. Virol. 33, 224–227 (1991).

Bjornevik, K. et al. Science 375, 296–301 (2022).

Swaddiwudhipong, N. et al. J. Alz. Assoc.

<https://doi.org/10.1002/alz.12802> (2022).

La microglía senil agrava las consecuencias del ictus.

• • • • •

El envejecimiento se asocia con peores resultados después del accidente cerebrovascular. También se sabe que el envejecimiento de la microglía, las principales células inmunes innatas en el cerebro, perjudica la recuperación del accidente cerebrovascular en ratones. **Arabaizar-Rovirosa et al.** investigaron esta conexión y encontraron que los lípidos intracelulares se acumularon en la microglía de ratones envejecidos y mostraron respuestas inmunes disfuncionales después del accidente cerebrovascular. Si la microglía se agotó y esto fue seguido por la repoblación con nuevas células, entonces la inflamación y el daño neurológico asociado con el accidente cerebrovascular mejoraron en animales más viejos. Parece que la microglía envejecida podría contribuir a peores resultados tras un accidente cerebrovascular en los ancianos.

Arabaizar-Rovirosa et al. EMBO Mol. Med. e17175 (2022).

Bases moleculares de la diversidad y morfología de astrocitos en el sistema nervioso.

.....

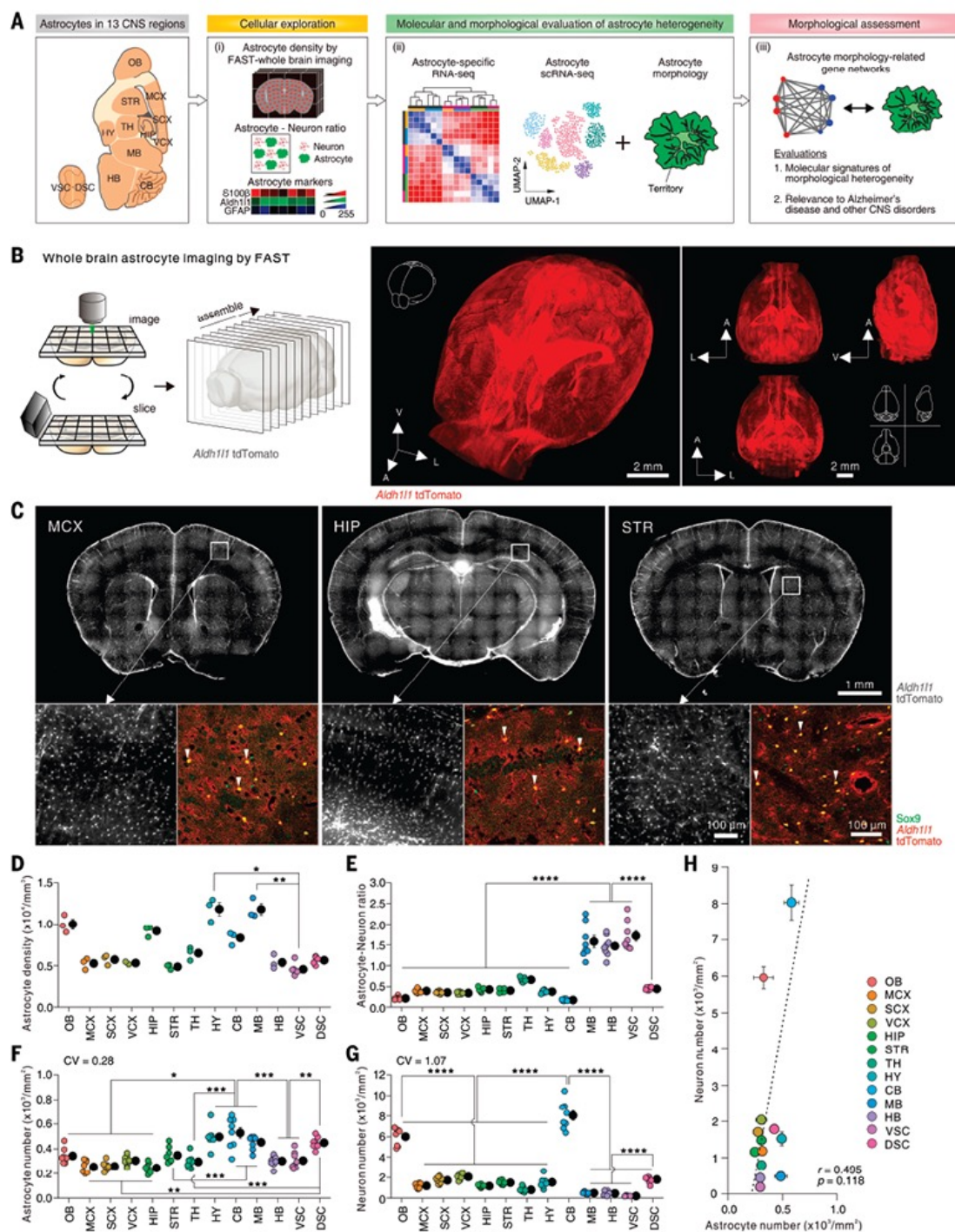
El sistema nervioso central (SNC) comprende una gran población de células no neuronales llamadas glía. El tipo predominante de glía son los astrocitos, que fueron descubiertos hace 140 años. Los astrocitos recubren todo el SNC, cumplen funciones homeostáticas críticas y muestran morfologías complejas y “tupidas”, su característica definitoria. A diferencia de las neuronas del SNC, que son muy diversas, los astrocitos se han considerado históricamente en gran medida homogéneos, sirviendo como un tipo de pegamento omnipresente que es equivalente entre las áreas del SNC. Aunque estudios recientes han desafiado esta creencia, no ha habido una evaluación amplia de la diversidad, similitud o morfología de los astrocitos en el SNC de ninguna especie. Un objetivo importante, por lo tanto, es comprender rigurosamente las similitudes moleculares y las diferencias entre los astrocitos en el SNC, determinar cómo afectan la morfología de los astrocitos y determinar cómo estas propiedades se relacionan con las condiciones normales y de la enfermedad.

Es fundamental comprender todos los tipos de células del SNC en detalle como parte de nuestra búsqueda para explorar la biología fundamental y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para tratar los trastornos del SNC. **Fumito Endo** y colegas estudiaron la diversidad regional de astrocitos y las principales vías de señalización utilizando imágenes de cerebro completo, densidad astrocito-neurona, expresión de marcadores, expresión génica de tejido específico y a granel de astrocitos, expresión génica unicelular, morfología de astrocitos e interrelaciones entre la expresión génica y la morfología utilizando métodos bioinformáticos en todo el SNC. Los datos se extrajeron para identificar genes y vías relacionadas con la complejidad morfológica de los astrocitos, que exploraron experimentalmente utilizando derribos de genes. Luego compararon estos genes relacionados con la morfología con genes astrocíticos

expresados diferencialmente en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer (EA) que muestra una morfología astrocitaria reducida, así como en relación con la expresión génica en la EA y otros trastornos del SNC.

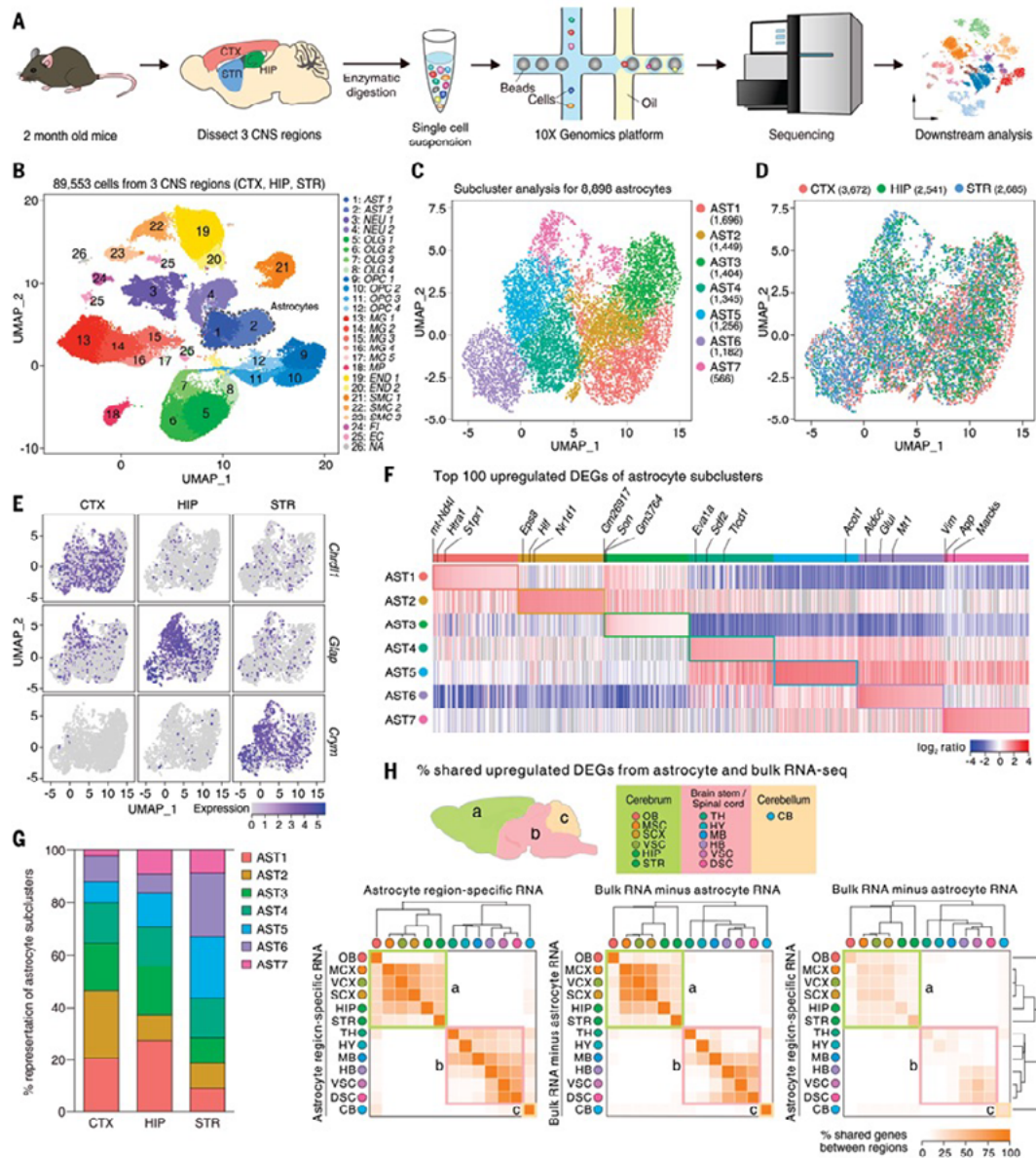
Los autores encontraron varios cientos de genes que estaban enriquecidos y compartidos entre los astrocitos en el SNC, con funciones relacionadas con el metabolismo, el colesterol y la absorción y biosíntesis de neurotransmisores. Estos genes representan las funciones básicas de los astrocitos, pero se sabe poco sobre aproximadamente un tercio de ellos, lo que implica que comprender la fisiología fundamental de los astrocitos en todas las áreas del SNC es un objetivo experimental importante en curso. Estos datos también revelan que los astrocitos tienen características moleculares y funciones específicas en las diferentes regiones del SNC, y que estas funciones específicas de la región surgen del entorno tisular local y por representación variable de siete subgrupos de astrocitos distintos.

Este estudio proporciona datos moleculares completos que permitirán muchos nuevos tipos de experimentos para explorar las características centrales de los astrocitos en todo el SNC, en particular, aquellos únicos para regiones específicas y cómo se relacionan con la dinámica y la biofísica de los circuitos neuronales en regiones específicas del SNC. Estos datos también sirven para identificar los fundamentos moleculares de la morfología de los astrocitos entre las regiones del SNC y para mostrar que la reducción de la complejidad morfológica de los astrocitos y la consiguiente pérdida de soporte tisular es común a diversos trastornos del SNC. Esto plantea la posibilidad de que la restauración de la morfología de los astrocitos, y por lo tanto las consiguientes funciones neuronales y de soporte tisular, puede ser terapéuticamente beneficiosa en la enfermedad.



Densidad de astrocitos y proporciones de astrocitos a neuronas a través del SNC del ratón.





Orígenes de la diversidad de astrocitos a partir de datos regionales y scRNA-seq.

F. Endo et al., Science 378, eadc9020 (2022). DOI: 10.1126/science.adc9020.

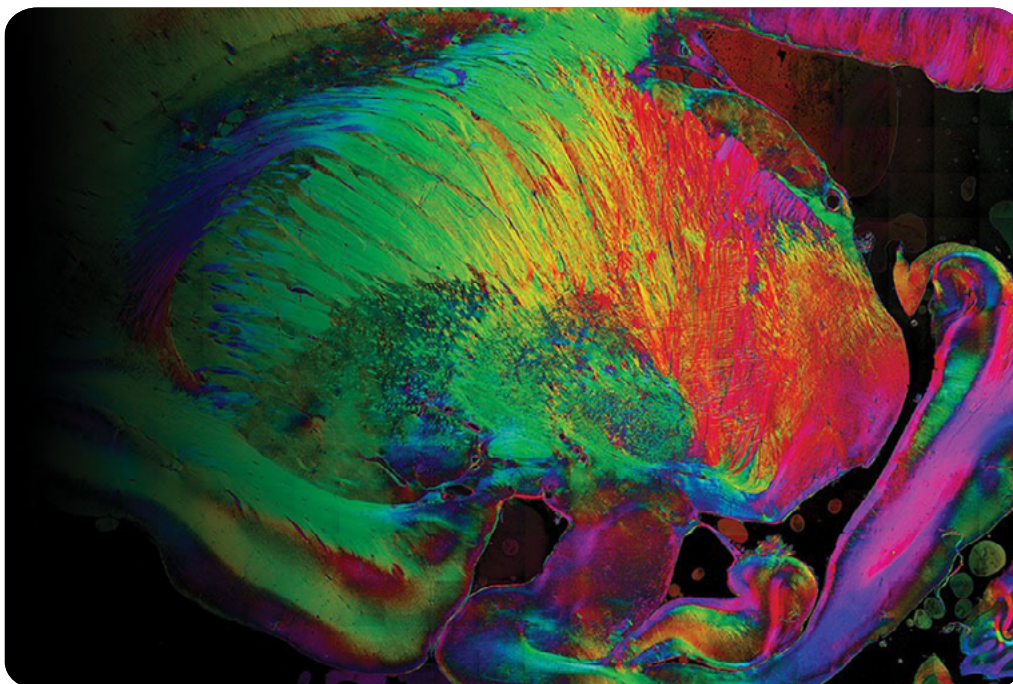
<https://doi.org/10.1126/science.adc9020>.

Conectividad cerebral.

.....

El conocimiento detallado sobre las conexiones neuronales entre las regiones del cerebro es clave para avanzar en nuestra comprensión de la función cerebral normal y los cambios que ocurren con el envejecimiento y la enfermedad. Los investigadores utilizan una variedad de técnicas experimentales para mapear conexiones a diferentes niveles de granularidad en modelos animales de roedores, pero los resultados a menudo son difíciles de comparar e integrar. Los atlas de referencia tridimensionales del cerebro brindan nuevas oportunidades para acumular, integrar y reinterpretar los hallazgos de la investigación en todos los estudios.

El cerebro está compuesto por un gran número de neuronas, glía y vasculatura, encerradas dentro de un cráneo sólido. Procesa y almacena información; genera recuerdos, pensamientos e ideas; realiza la planificación; y efectúa una amplia gama de comportamientos. Las dendritas y los axones permiten a las neuronas transmitir señales a través de distancias más cortas o más largas, y los axones se ramifican profusamente en campos terminales con múltiples contactos sinápticos con otras neuronas. Las funciones realizadas por las neuronas están determinadas en gran medida por sus conexiones con otras neuronas dentro y a través de las regiones del cerebro.

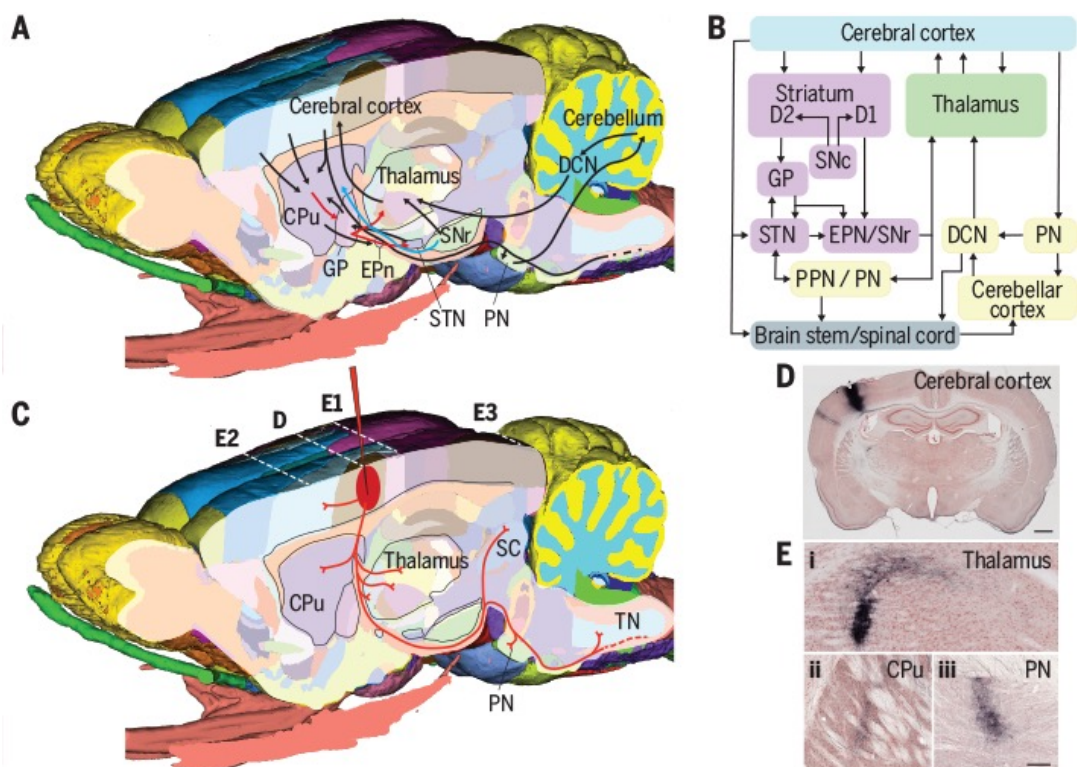


Markus Axer and Katrin Amunts/INM-1; Forschungszentrum Jülich and Roxana Kooijmans/Netherlands Institute for Neuroscience/Human Brain Project.

Grandes conjuntos de neuronas ampliamente distribuidas forman redes neuronales complejas. Las redes están altamente organizadas, típicamente con diferentes tipos de celdas distribuidas en capas o clusters. Dentro de la red, las poblaciones de neuronas ejercen influencias excitatorias, inhibitorias o moduladoras específicas en otras partes de la red, y las variaciones en las fuerzas y distribuciones espaciales de las conexiones, incluidos los patrones específicos de divergencia y convergencia, influyen en cómo la red cumple sus funciones. En general, el conocimiento sobre la organización de las redes, los patrones de cableado del cerebro, es fundamental para comprender la función cerebral normal y, por lo general, está integrado en modelos de red destinados a dilucidar y estudiar una variedad de funciones cerebrales. La comprensión de la organización detallada de los patrones de cableado también es clave para comprender y tratar los trastornos cerebrales. Un ejemplo es el uso del conocimiento sobre el cableado de las estructuras cerebrales profundas para el tratamiento de enfermedades neurológicas, por ejemplo, el uso de estimulación eléctrica dirigida al núcleo subtalámico o partes específicas del

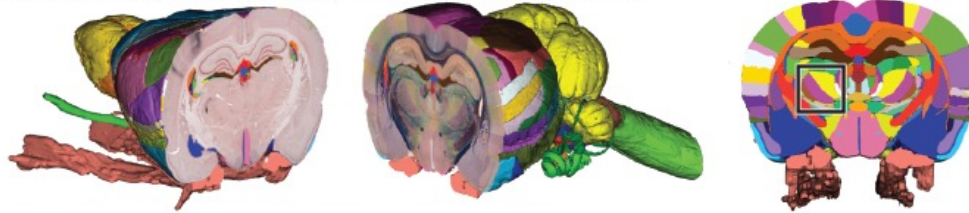
tálamo para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y el temblor resistente a los medicamentos.

Aunque los patrones de cableado neuronal dirigen cómo se distribuyen las señales neuronales a través de una red, las características funcionales de una red también dependen de las propiedades fisiológicas y neuroquímicas de las neuronas, incluidas sus relaciones celulares locales detalladas con otras neuronas (microcircuitos) y con las células de soporte con funciones de mantenimiento o moduladoras. Por lo tanto, un conocimiento exhaustivo sobre cómo el cerebro ejerce sus funciones requiere la integración del conocimiento sobre todas estas características. Los atlas cerebrales digitales tridimensionales (3D) recientemente introducidos ofrecen nuevas oportunidades para una amplia integración de datos destinada a mejorar nuestra comprensión de la organización del cerebro. Estos esfuerzos de integración se aceleran mediante el uso de herramientas para el registro de tipos de datos heterogéneos en los atlas en combinación con flujos de trabajo computarizados para el posterior análisis automatizado de grandes colecciones de datos.

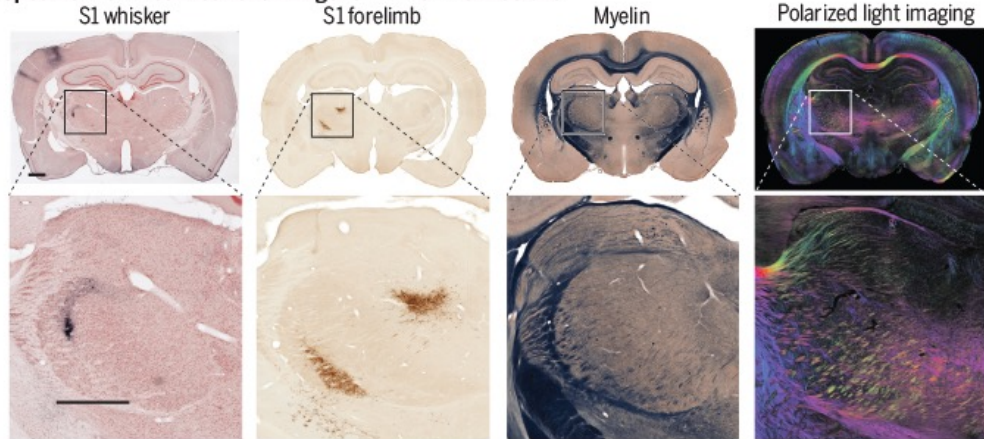


Patrones de cableado del cerebro.

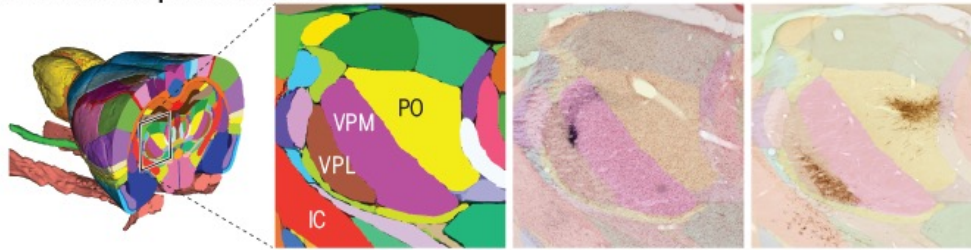
A Waxholm Space rat brain atlas v4 with integrated microscopic data



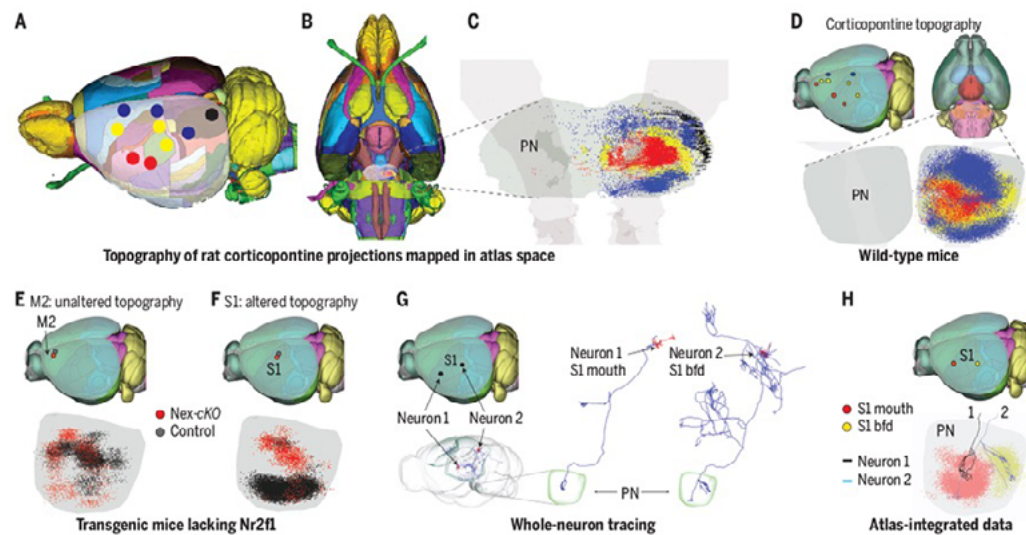
B Specific axonal connections and general fiber architecture



C Atlas-based comparison of location



Atlas del cerebro de rata WHS con datos microscópicos integrados.



Análisis 3D de datos de conexiones integradas espacialmente.

Trygve B. Leergaard, Jan G. Bjaalie. Atlas-based data integration for mapping the connections and architecture of the brain. Science, 3 Nov 2022, Vol 378, Issue 6619, pp. 488-492. DOI: 10.1126/science.abq2594.

Una ventana en el cerebro para ver la mente.

.....
¿Cómo genera el cerebro la mente? Por ejemplo, sigue siendo un misterio cómo las neuronas de nuestro cerebro nos permiten ver estas letras, entender esta oración y decidir si dejar de leer o continuar. Encontrar respuestas a estas preguntas podría dar una comprensión objetiva del «yo», así como ayudar a aclarar los trastornos mentales que afectan a un gran número de personas, como la depresión, la esquizofrenia y el autismo. **Toi et al.** describen un nuevo y prometedor método de resonancia magnética (MRI) que podría medir la actividad de las neuronas en escalas de tiempo relevantes para los procesos mentales.

El desarrollo de la resonancia magnética funcional (fMRI) en la década de 1990 fue revolucionario, ofreciendo una forma de ver los patrones de actividad en el cerebro humano de forma no invasiva. Esto ha hecho posible mapear regiones en el cerebro que están involucradas en funciones cognitivas como la percepción, la comprensión y la toma de decisiones. Sin embargo, la resonancia magnética funcional tiene una capacidad limitada para identificar el momento y el lugar de la activación neuronal (la especificidad temporal y espacial). fMRI mide los cambios en la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD), que es un sustituto de la actividad neuronal. BOLD refleja la respuesta hemodinámica del cerebro, que comprende cambios en la circulación sanguínea que son evocados por cambios en la actividad neuronal. Cuando se ve a través de esta “lente hemodinámica”, la activación inferida se difumina en el espacio y el tiempo.

El desenfoque espacial en fMRI se relaciona con la arquitectura vascular. Las venas grandes cerca de la superficie del cerebro, que drenan grandes áreas corticales, tienen una gran sensibilidad pero una especificidad limitada. Una forma de mejorar la especificidad de la resonancia magnética funcional es centrarse en las venas más pequeñas mediante el uso de campos magnéticos más fuertes. Esto ha llevado a una oleada de sistemas de resonancia magnética funcional de “campo ultra alto” que permiten un aumento en la resolución. Fundamentalmente, la especificidad espacial de BOLD es limitada porque los buques forman grandes redes donde un aumento en

el tamaño de los buques en un lugar también causará cambios en los buques aguas abajo. Por lo tanto, incluso los vasos más pequeños pueden cambiar su tamaño en respuesta a la actividad de las neuronas lejanas. La especificidad espacial de las imágenes ópticas de los vasos sanguíneos es superior a la de la resonancia magnética funcional, lo que sugiere que los sistemas de resonancia magnética con mayor intensidad de campo magnético tienen mucho que ofrecer.

La especificidad temporal de la resonancia magnética funcional es quizás una limitación más apremiante. Aunque las fluctuaciones hemodinámicas pueden ser sorprendentemente rápidas (~1 s), esto todavía es demasiado lento para seguir la activación neuronal durante procesos cognitivos como la percepción y la toma de decisiones (~0.1 s). Las dificultades son el resultado de un retraso en la respuesta hemodinámica, que también permanece aumentada durante algún tiempo después de que la actividad neuronal ha regresado a la línea de base. Efectivamente, la respuesta hemodinámica impone un filtro que suprime la detección de cambios rápidos a lo largo de la dimensión temporal. Esta especificidad temporal limitada también se observa con técnicas de imagen óptica.

Los resultados de Toi et al. sugieren que su método, llamado DIANA (imagen directa de la actividad neuronal), proporciona una señal que refleja el voltaje intracelular de una población de neuronas, evitando limitaciones fisiológicas indirectas en la especificidad temporal y espacial que se puede alcanzar. Además, DIANA no requiere agentes de contraste ni equipos nuevos; todo lo que se necesita es una simple modificación del software de control utilizado para operar los sistemas de resonancia magnética de campo ultra alto existentes. El fundamento biofísico exacto de DIANA no está completamente claro. La teoría principal sugiere que los cambios en el potencial de la membrana neuronal se reflejan en el tiempo de relajación transversal (T2) de la señal de resonancia magnética. En pocas palabras, T2 determina qué tan rápido desaparece la señal de resonancia magnética. Las estimaciones iniciales sugieren que se puede observar un aumento de señal de ~0.1% durante la

actividad neuronal, que es causada por un alargamiento inducido por el potencial de membrana de T2. Aunque se necesitan más estudios para desarrollar una mejor comprensión del mecanismo de contraste DIANA, la alta especificidad espacial y temporal de los patrones de actividad informados por Toi et al. podría abrir una nueva ventana al cerebro.

Los estudios de fMRI han encontrado que las funciones cognitivas generalmente requieren redes de áreas cerebrales, pero ha sido difícil desentrañar el papel preciso de los diferentes nodos en estas redes. En particular, la precisión temporal de DIANA podría permitir la medición de los pequeños retrasos en los patrones de activación a través de los nodos, revelando cómo se transmiten los mensajes en las redes. Toi et al. muestran que pueden observar retrasos temporales entre las capas corticales en el cerebro del ratón (del orden de decenas de milisegundos), lo que incluso podría ayudar a desenredar los flujos de procesamiento dentro de un área. Además, una ventaja interesante de medir el voltaje intracelular es que permite distinguir entre la señalización excitatoria e inhibitoria entre las neuronas, algo que generalmente ni siquiera es posible con métodos altamente invasivos, como los electrodos implantados en el cerebro. Como ejemplo, Toi et al. proporcionan resultados que sugieren que las neuronas en las capas superficiales de la corteza somatosensorial del ratón están hiperpolarizadas en

respuesta a la excitación antes de que se activen las capas profundas y medias, proporcionando una visión de posibles nuevas formas de estudiar la intrincada comunicación entre las áreas del cerebro.

Un desafío técnico importante para DIANA probablemente será el movimiento. En lugar de recopilar una serie de imágenes completas para seguir la señal a través del tiempo y el espacio, como lo hace la resonancia magnética funcional, DIANA recopila una serie de imágenes parciales. Esto significa que el estímulo debe repetirse para recoger las partes restantes de la imagen, y cualquier movimiento que ocurra entre estos puntos de tiempo puede introducir artefactos. Hasta ahora, Toi et al. han demostrado DIANA en ratones anestesiados, donde los artefactos de movimiento son limitados. El próximo hito importante será demostrar que puede funcionar en humanos despiertos. Además, debido a que DIANA necesita estímulos repetibles, no está claro si DIANA se puede aplicar y cómo se puede aplicar para estudiar los patrones de activación espontánea del cerebro que abarcan múltiples escalas de tiempo. La capacidad de DIANA para eliminar los obstáculos temporales y espaciales que ahora limitan BOLD fMRI tiene el emocionante potencial de revelar los mecanismos computacionales detallados del procesamiento mental al rápido ritmo al que se desarrolla.



El escáner de resonancia magnética (MRI) de 11.7 teslas de NeuroSpin en Francia (que se muestra aquí) tiene, en la actualidad, la mayor intensidad de campo magnético entre los sistemas de MRI diseñados para imágenes del cerebro humano. Foto: Francis Rhodes/Cortesía de CEA.

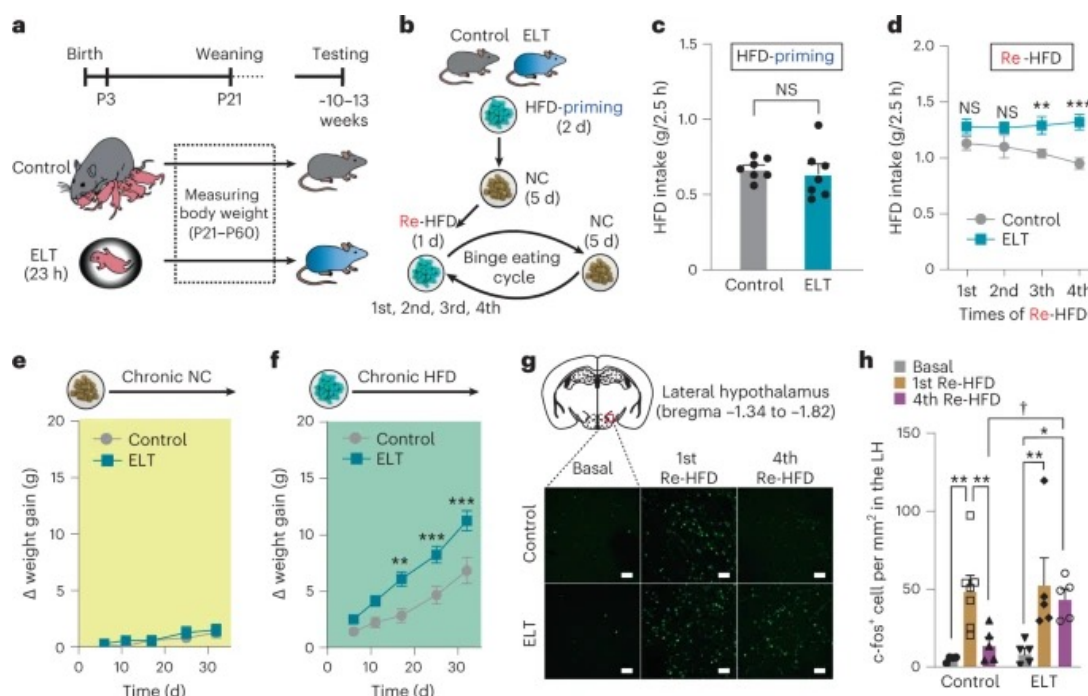
Timo van Kerkoerle & Martijn A. Cloos. 10.1126/science.ade4938.

P. T. Toi et al., Science 378, 160 (2022).

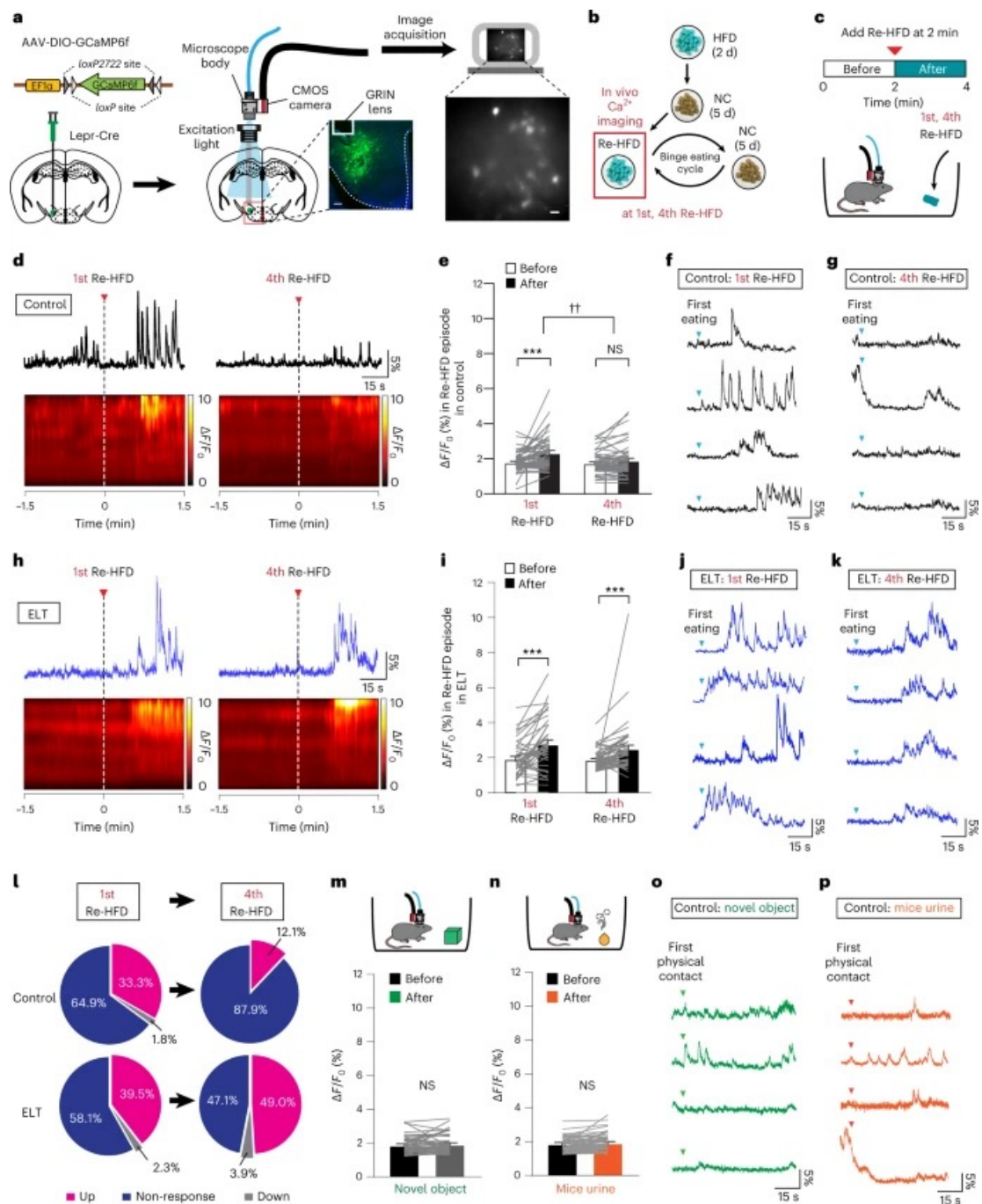
El trauma infantil induce apetito compulsivo y obesidad en la vida adulta a través de una ruta leptínica hipotálamo-espinal.

El trauma temprano o trauma infantil (ELT) es un factor de riesgo para los atracones y la obesidad más adelante en la vida; sin embargo, los circuitos neuronales que subyacen a esta asociación no se han abordado. **Sora Shin** y colegas mostraron en ratones que la regulación a la baja del receptor de leptina (Lepr) en el hipotálamo lateral (LH) y su efecto sobre la actividad neuronal es crucial para causar atracones inducidos por ELT y obesidad en la exposición a la dieta alta en grasas. También encontraron que el aumento de la actividad de las neuronas LH que expresan Lepr (LHLepr) codifica la alimentación sostenida en ratones ELT. La

inhibición de las neuronas LHLepr que se proyectan hacia la sustancia gris periacueductal ventrolateral normaliza estas características de comportamiento de los ratones ELT. Además, la activación de las neuronas grises periacueductales ventrolaterales que expresan proencefalina, que reciben entradas inhibitorias de las neuronas LHLepr, rescata los hábitos alimenticios desadaptativos inducidos por ELT. Estos resultados identifican una vía de circuito que media la alimentación desadaptativa inducida por ELT y puede conducir a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos para los atracones y la obesidad.



ELT mejoró los atracones y el aumento de peso, acompañado de un aumento de c-fos en la LH después de ciclos repetitivos de Re-HFD.



Las neuronas LH^{Lepr} de ratones ELT exhiben una mayor actividad en respuesta a múltiples Re-HFD.

Shin, S., You, IJ., Jeong, M. et al. Early adversity promotes binge-like eating habits by remodeling a leptin-responsive lateral hypothalamus-brainstem pathway. *Nat Neurosci* 26, 79–91 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01208-0>.

La desinhibición de la corteza orbitofrontal sesga la toma de decisiones en la obesidad.

• • • • •

La corteza orbitofrontal lateral (IOFC) recibe información sensorial sobre los alimentos e integra estas señales con los resultados esperados para guiar acciones futuras, y por lo tanto puede desempeñar un papel clave en una red distribuida de circuitos neuronales que regulan el comportamiento de alimentación. **Lauren T. Seabrook** y colegas del *Department of Physiology and Pharmacology* en el *Hotchkiss Brain Institute* de la Universidad de Calgary en Alberta, Canadá, revelaron un nuevo papel para el IOFC en el control cognitivo del comportamiento en la obesidad. El comportamiento de búsqueda de alimentos está sesgado en la obesidad, de modo que en ratones obesos machos, los comportamientos son menos flexibles a los cambios en el valor percibido del resultado. La obesidad se asocia con una reducción del impulso inhibitorio de IOFC y la reducción quimiogénica en la neurotransmisión GABAérgica en la IOFC induce deficiencias similares a la obesidad en el comportamiento dirigido a objetivos. Por el contrario, la restauración farmacológica u optogénica de la neurotransmisión inhibitoria en la IOFC de ratones obesos restablece el comportamiento flexible. Estos resultados indican que la desinhibición inducida por la obesidad del IOFC conduce a una falla en la actualización de los cambios en el valor de los alimentos con saciedad, lo que a su vez puede influir en cómo los individuos toman decisiones en un entorno obesogénico.

Seabrook, L.T., Naef, L., Baimel, C. et al. Disinhibition of the orbitofrontal cortex biases decision-making in obesity. *Nat Neurosci* 26, 92–106 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01210-6>.

El análisis transcriptómico integrativo de la médula espinal en la esclerosis lateral amiotrófica implica la activación glial y sugiere nuevos genes de riesgo.

.....

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresivamente mortal que afecta a las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal. En un estudio realizado por **Jack Humphrey** y un nutrido grupo de colegas en el *Nash Family Department of Neuroscience & Friedman Brain Institute, Ronald M. Loeb Center for Alzheimer's Disease, Department of Genetics and Genomic Sciences & Icahn Institute for Data Science and Genomic Technology*, y *Estelle and Daniel Maggin Department of Neurology*, en la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, en New York, los autores investigaron los cambios en la expresión génica en la ELA a través de la secuenciación de ARN en 380 muestras post-mortem de segmentos de la médula espinal cervical, torácica y lumbar de 154 individuos con ELA y 49 individuos control. Observaron un aumento en la expresión génica de microglía

y astrocitos, acompañado de una disminución en la expresión génica de oligodendrocitos. Al crear una red de co-expresión génica en las muestras de ELA, identificaron varios módulos de microglía activados que se correlacionan negativamente con la duración retrospectiva de la enfermedad. Mapearon *loci* de rasgos cuantitativos moleculares y encontraron varios *loci* de riesgo de ELA potenciales que pueden actuar a través de la expresión génica o el empalme en la médula espinal y asignar tipos de células putativas para *FNBP1*, *ACSL5*, *SH3RF1* y *NFASC*. Finalmente, describieron cómo las variantes genéticas comunes asociadas con el empalme de *C9orf72* actúan como sustitutos de la conocida expansión de repetición, y utilizaron el mismo mecanismo para sugerir *ATXN3* como un gen de riesgo putativo.

Humphrey, J., Venkatesh, S., Hasan, R. et al. Integrative transcriptomic analysis of the amyotrophic lateral sclerosis spinal cord implicates glial activation and suggests new risk genes. *Nat Neurosci* 26, 150–162 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01205-3>.

Mecanismos de limpieza amiloide.

• • • • •
La microglía expresa receptores que reconocen y son activados por componentes bioquímicos de placas de β -amiloide ($A\beta$), que a menudo se consideran un sello neuropatológico extracelular de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se desconoce si la rigidez física de los agregados de $A\beta$ también puede activar la microglía. **Hu et al.** muestran que en un modelo genético de ratón de EA (ratones 5xFAD), el canal mecanosensible PIEZO1 está regulado al alza en la microglía asociada a la placa y regula la agrupación microglial, la fagocitosis, la compactación amiloide y la carga general de la enfermedad.

Una placa $A\beta$ consiste en un núcleo rígido formado por hojas de $A\beta$ densamente plegadas. A menudo están rodeados de microglía que se asocian estrechamente con la superficie de la placa. Además, la microglía puede reconocer y fagocitar activamente $A\beta$ agregados. Las áreas que tienen menos microglía muestran una mayor distrofia axonal, lo que sugiere que la microglía podría tener un papel neuroprotector.

Para comparar la rigidez de los tejidos asociados a la placa $A\beta$ (PAT) y los tejidos asociados a la placa (NPAT) que no son $A\beta$ en cortes cerebrales tomados de ratones 5xFAD no lesionados, los autores utilizaron la indentación de microscopía de fuerza atómica (AFM). Estos experimentos mostraron que la rigidez del tejido era sustancialmente mayor en los PAT que en los NPAT, potencialmente como resultado de la presencia de agregados rígidos de $A\beta$ en el primero.

La microglía detecta diferencias en la rigidez en el ambiente externo utilizando canales iónicos mecanosensoriales extracelulares como PIEZO1. Para probar si el PIEZO1 microglial responde directamente a la rigidez de $A\beta$, la microglía en cultivo primario se expuso a hidrogel rígido o blando a base de poliacrilamida en presencia de fibrillas $A\beta$ 1-42 insolubles ($fA\beta$ 42; una forma prevalente de $A\beta$ que se encuentra en las placas) o $A\beta$ monómeros solubles (que no forman agregados). El hidrogel rígido o $fA\beta$ 42 aumentó los niveles de PIEZO1 en microglía en comparación con el hidrogel blando o los monómeros de β A. La activación mecánica de PIEZO1 da como resultado la afluencia de Ca^{2+} , y la exposición de microglía cultivada en hidrogel blando a un agonista de PIEZO1 o a $fA\beta$ 42 aumentó los niveles de Ca^{2+} . Este efecto fue revertido por el derribo de PIEZO1, lo que sugiere que la rigidez de $fA\beta$ 42 puede generar una respuesta de Ca^{2+} en microglía a través de PIEZO1.

Para determinar si la microglía muestra respuestas similares a los agregados de $A\beta$ *in vivo*, los autores primero cruzaron ratones transgénicos que expresan la proteína PIEZO1 marcada con tdTomato, con ratones 5xFAD. En la descendencia, la microglía asociada a placa mostró una expresión sustancialmente mayor de PIEZO1 que la microglía no asociada a placa. Del mismo modo, el análisis del tejido cerebral de personas con EA en etapa tardía también mostró una mayor expresión de PIEZO1 en comparación con el tejido cerebral sano.

A continuación, los autores agotaron crónicamente PIEZO1 en microglía en ratones 5xFAD, a partir de las 6 semanas de edad, y analizaron estos animales a las 18 semanas. Los ratones 5xFAD agotados en PIEZO1 mostraron un aumento de la deposición de placa, neuritas distróficas y pérdida de sinapsis del hipocampo, así como deterioro de la memoria espacial en comparación con los ratones control 5xFAD. Esto indica que el agotamiento de PIEZO1 resulta en una patología de enfermedad exacerbada.

Los autores también observaron una reducción de la microglía agrupada alrededor de las placas y una reducción de A β engullida por microglía en ratones PIEZO1-knockout 5xFAD en comparación con ratones control 5xFAD. Razonaron que como PIEZO1 microglial se activó en la exposición a fibrillas A β 42 *in vitro*, la activación mecánica de PIEZO1 podría regular el engullimiento de A β . De hecho, la microglía primaria en la que PIEZO1 había sido derribado mostró una reducción de fA β 42 engullida y menos estructuras similares a filopodios, que están asociadas con fagocitosis, lo que sugiere que PIEZO1 tiene un papel en la regulación de la actividad fagocítica microglial.

Por último, los autores investigaron si la mejora de la función PIEZO1 podría reducir la patología de la enfermedad. Administraron el activador PIEZO1 Yoda1 a ratones 5xFAD de 1.5 meses de edad durante 3.5 meses y encontraron reducciones en la carga de placa A β y neuritas distróficas, así como aumentos en el reclutamiento microglial a las placas y la internalización de A β en microglía. Los ratones tratados con Yoda1 también se desempeñaron mejor que los controles no tratados en una tarea de memoria espacial.

En general, estos hallazgos sugieren que la microglía puede mitigar la expansión de la placa, la patología de la enfermedad y los déficits cognitivos en un modelo de ratón de EA a través de una vía de mecanotransducción activada por la discrepancia de rigidez tisular creada por la agregación de A β .

Hu, J. et al. Microglial Piezo1 senses Ab fibril stiffness to restrict Alzheimer's disease. *Neuron*

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.021> (2022).

Lewis, S. Mechanics of amyloid clearance. *Nat Rev Neurosci* 24, 1 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41583-022-00664-8>.

Una ruta compartida conecta esquizofrenia y trastorno bipolar.

.....

La esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten riesgos poligénicos sustanciales y tienen manifestaciones clínicas superpuestas, pero se desconocen las vías neurobiológicas que conectan los riesgos genéticos con los cambios de comportamiento comunes a la esquizofrenia y el trastorno bipolar. **Namkung et al.** revelan una vía del receptor microRNA-AMPA que conecta las dos condiciones.

El análisis de la vía de los genes que están regulados a la baja en las células neuronales olfativas de individuos con esquizofrenia reveló inesperadamente objetivos enriquecidos de miRNA-124-3p. Más células neuronales olfativas obtenidas mediante biopsia nasal de individuos con esquizofrenia o trastorno bipolar mostraron una regulación positiva compartida de miRNA-124-3p, que se confirmó en muestras post-mortem de corteza prefrontal (PFC). El análisis de mediación, un método para descubrir posibles relaciones causales en una vía, reveló que miRNA-124-3p media los efectos de los riesgos poligénicos en cualquiera de los diagnósticos.

Los ratones que sobreexpresaban miRNA-124-3p en el PFC medial mostraron déficits de comportamiento relevantes tanto para la esquizofrenia como para el trastorno bipolar y tenían una transmisión sináptica mediada por el receptor AMPA (AMPA) alterada en esta región del cerebro. Además, GRIA2 (AMPA subunidad 2), un objetivo de miRNA-124-3p, fue regulado a la baja. Los AMPAR que carecen de GRIA2 son permeables al calcio (CP), por lo que el aumento de los niveles de CP-AMPA a través de la regulación negativa de GRIA2 por miRNA-124-3p proporcionó un mecanismo potencial para la transmisión sináptica alterada y los déficits de comportamiento. De hecho, un antagonista selectivo de CP-AMPA normalizó la transmisión sináptica *ex vivo* y mejoró los déficits de comportamiento en ratones que sobreexpresaban miRNA-124-3p.

Por lo tanto, los riesgos poligénicos conducen a una mayor expresión de miRNA-124-3p, lo que desencadena un aumento en la transmisión sináptica mediada por AMPA, una vía que conecta los riesgos genéticos y los cambios de comportamiento que comparten la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Namkung, H. et al. The miR-124-AMPA pathway connects polygenic risks with behavioral changes shared between schizophrenia and bipolar disorder. *Neuron*

<https://doi.org/jmtt> (2023).

Rogers, J. A shared pathway connects schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Rev Neurosci* 24, 2 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41583-022-00662-w>

Vías serotoninérgicas a la amígdala y conducta en la ansiedad.

.....

Los comportamientos similares a la ansiedad en ratones incluyen la evitación social y la evitación de espacios brillantes. No está claro si estas características están claramente reguladas. **Xiao-Dan Yu** y colegas del *Department of Neurobiology and Department of Neurology of Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China*, demostraron que en ratones, los estímulos sociales y ansiógenos, respectivamente, aumentan y disminuyen los niveles de serotonina (5-HT) en la amígdala basal (BA). En el núcleo dorsal del rafe (DRN), las neuronas 5-HT_{nv}GluT3 que se proyectan a las neuronas BA parvalbúmina (DRN 5-HT_{nv}GluT3-BA PV) y piramidal (DRN^{5-HT_{nv}GluT3-BA Pyr}) tienen propiedades intrínsecas y expresión génica distintas y responden a estímulos ansiogénicos y sociales, respectivamente. La activación de DRN^{5-HT_{nv}GluT3}→BA^{PV} inhibe la liberación de 5-HT a través de los receptores GABA_B en terminales serotoninérgicos en BA, induciendo la evitación social y la evitación de espacios brillantes. La activación de las neuronas DRN 5-HT_{nv}GluT3→BA inhibe dos subconjuntos de neuronas BA^{Pyr} a través de los receptores 5-HT1A (HTR1A) y 5-HT1B (HTR1B). La inhibición farmacológica de HTR1A y HTR1B en BA induce a evitar espacios brillantes y evitación social, respectivamente. Estos hallazgos resaltan la importancia funcional de las entradas heterogénicas de las subpoblaciones de DRN a BA en la regulación de comportamientos separados relacionados con la ansiedad.

Yu, XD., Zhu, Y., Sun, QX. et al. Distinct serotonergic pathways to the amygdala underlie separate behavioral features of anxiety. *Nat Neurosci* 25, 1651-1663 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41593-022-01200-8>.

3 CÁNCER

Los metabolitos microbianos dañan el ADN y causan cáncer colorrectal. Función genotóxica de las indolimininas.

Los miembros inesperados de la microbiota intestinal producen diversas genotoxinas en la célula huésped. Los estudios realizados en las últimas dos décadas indican que las bacterias intestinales genotóxicas, que dañan o mutan el ADN, son impulsores críticos de la patogénesis del cáncer colorrectal (CCR). Además, el notable aumento de la incidencia de CCR de inicio temprano pone de relieve la urgencia de descubrir factores exógenos responsables que sean susceptibles de intervención terapéutica. **Cao et al.** informan que las personas con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un estado precursor común del CCR, muestran diversas cepas bacterianas intestinales que potencialmente ejercen actividad genotóxica. Siguiendo a *Morganella morganii*, una bacteria gramnegativa enriquecida en la microbiota intestinal de personas con EII y CCR, los autores identifican una clase de genotoxinas bacterianas llamadas indolimininas. Encuentran evidencia de que las indolimininas promueven el desarrollo de tumores en ratones, ampliando así el papel de los metabolitos genotóxicos bacterianos en la carcinogénesis colorrectal.

Entre las bacterias genotóxicas mejor descritas se encuentran la *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica (ETBF), que produce la toxina *Bacteroides fragilis* (BFT); cepas de *Escherichia coli* u otras bacterias, que producen colibactina; y cepas de *Campylobacter jejuni* que

expresan toxina distendida citoletal (CDT). Las propiedades dañinas para el ADN de estas cepas y sus toxinas varían considerablemente, desde la alquilación de enlaces cruzados de la cadena de ADN para la colibactina hasta la actividad de la desoxirribonucleasa (DNasa) para CDT. Curiosamente, la colibactina productora de ETBF y *E. coli* se ha relacionado con el desarrollo de EII y CCR utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*.

El estudio de Cao et al. aumenta sustancialmente el número y la diversidad previstos de cepas de microbiota de colon con actividad genotóxica putativa. Al examinar 122 aislados bacterianos de pacientes con EII en un ensayo de ADN libre de células, los autores identifican 18 cepas con diferentes tipos de actividad dañina para el ADN, incluida la sospecha de alquilación de ADN y la digestión similar a la DNasa de un plásmido linealizado. Descubrieron que las cepas de *M. morganii* carecen de grupos de genes biosintéticos ligados a la genotoxicidad previamente conocidos, pero albergan la maquinaria de producción de indolimininas genotóxicas. Los autores determinan que la síntesis de indolimininas está mediada por enzimas pertenecientes a la familia de las aspartato aminotransferasas (AAT) de las descarboxilasas dependientes de piridoxal. Debido a que los aminoácidos leucina, valina y fenilalanina proporcionan el punto de partida para la

síntesis de indolimina, si la dieta y el metabolismo adicional de aminoácidos afectan la producción de indolimina es una vía fascinante para futuras investigaciones. Otra pregunta intrigante es si las descarboxilasas relacionadas en otras cepas bacterianas podrían catalizar la producción de genotoxinas similares.

La transferencia de pistas de ensayos de carcinogénesis de daños en el ADN *in vitro* a sistemas *in vivo* es un desafío formidable. Esto se debe a que los efectos funcionales pueden ser modulados por la adherencia de la mucosa bacteriana, las interacciones de la comunidad bacteriana y un microambiente precanceroso. El trabajo pionero sobre las interacciones entre un microambiente inflamatorio y la colibactina en ratones reveló un papel causal para el daño del ADN mediado por colibactina en el CCR. Cao et al. demuestran que una comunidad de siete cepas bacterianas no genotóxicas y *M. morganii* aumentan la formación de tumores en un modelo de ratón de CCR. Este fenotipo se pierde tras la eliminación del gen *aat* en *M. morganii*, que ablaciona la producción de indolimina. Esto proporciona una indicación clave de un papel funcional de las indolimininas en el desarrollo de la CCR. Las roturas de ADN bicatenario pueden mediar la genotoxicidad de la indolimina. La validación de la adherencia de *M. morganii* a la capa de moco que recubre el

epitelio colónico, la administración mucosa de indolaminas mediante la medición de tejidos y heces, y la evaluación del impacto de las indolaminas en las células epiteliales colónicas expuestas a una comunidad microbiana compleja serán esenciales para determinar el mecanismo *in vivo*. Más allá de *M. morganii*, cepas supuestamente genotóxicas pertenecientes a los filos Firmicutes y Actinobacteria descubiertos por Cao et al. ofrecen un punto de partida para identificar mecanismos de genotoxicidad potencialmente diferentes.

A medida que aumenta el número de bacterias asociadas al CCR conocidas, es esencial identificar los vínculos causales relevantes para el ser humano. De hecho, una tarea crítica es comprender el papel de las interacciones interbacterianas o incluso intermicrobianas en el desarrollo del cáncer. Trabajos anteriores demostraron que *E. coli* positiva para colibactina y ETBF impulsan la genotoxicidad a través de la activación de las células inmunes productoras de interleucina-17 (IL-17), lo que lleva a la inflamación y la carcinogénesis. Este ejemplo muestra la importancia de considerar las interacciones multicepas en el contexto de un microambiente complejo. Comprender las interacciones de *M. morganii* y otras bacterias genotóxicas y relacionadas con el cáncer será esencial para definir los consorcios bacterianos que sustentan el desarrollo del CCR.

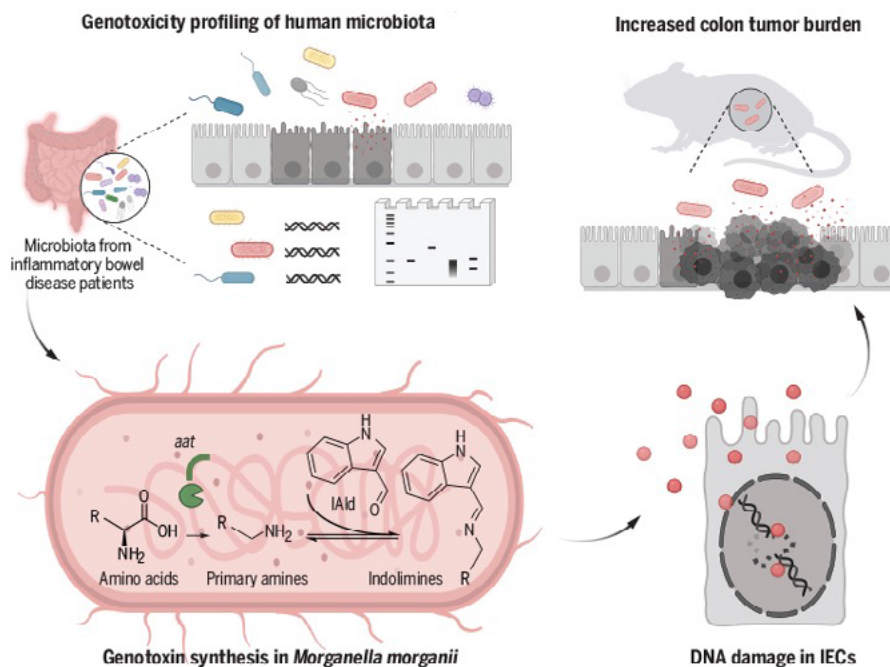
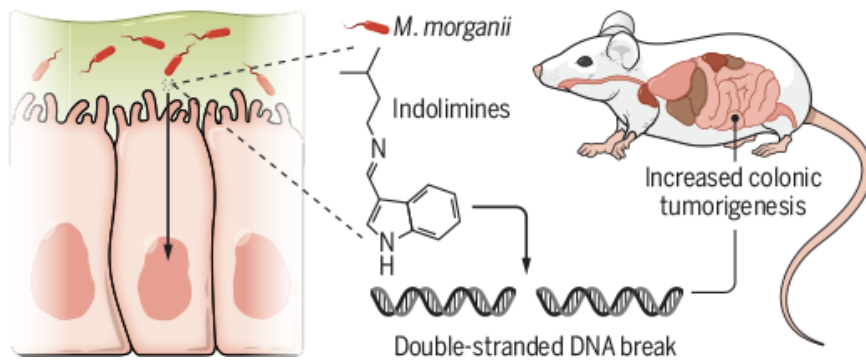
La evaluación de la relevancia clínica de *M. morganii* e indolaminas en el desarrollo del CCR se beneficiará de una visión más profunda en varias áreas. Aunque las lecturas de ADN de *M. morganii* están enriquecidas en un subconjunto de tumores de CCR en secuencias de genoma completo de cáncer disponibles públicamente, aún se desconoce mucho sobre la abundancia diferencial y la localización de esta especie en estados precancerosos y cancerosos. Analizar el impacto de las bacterias genotóxicas en los genomas del cáncer se ha vuelto factible. Los mutágenos

producen diferentes insultos al ADN, cuya reparación inadecuada da lugar a mutaciones que van desde sustituciones de base única hasta grandes reordenamientos genómicos estructurales. Al identificar las huellas mutacionales específicas causadas por genotoxinas bacterianas, se pueden cuantificar y vincular a las características funcionales y genómicas de los tumores humanos. La naturaleza diversa del daño del ADN inducido por bacterias indicado por el estudio de Cao et al. proporciona pistas tentadoras que pueden evaluarse mediante el análisis de firma mutacional. Estudios moleculares recientes han destacado que la colibactina causa alquilación del ADN y enlaces cruzados de cadenas que conducen a la mutagénesis cuando se reparan incorrectamente. A diferencia de la colibactina, las indolaminas parecen ser más estables y abundantes, y pueden sintetizarse químicamente, lo que debería facilitar los estudios de sus mecanismos moleculares.

El estudio de Cao et al. revela que la microbiota del colon humano, ya altamente implicada en la patogénesis del CCR, tiene una capacidad amplia, previamente inimaginable, para producir genotoxinas con potencial inductor de enfermedades del colon. Numerosos tumores extracolónicos también poseen microbiota distinta. Por lo tanto, la hipótesis de que el microbioma tumoral produce daños biológicamente relevantes al ADN humano, contribuyendo potencialmente a mutaciones patogénicas, es plausible. Comprender la co-ocurrencia microbiana con tumores más allá del colon, la relación temporal con el desarrollo del cáncer, la genotoxicidad relativa y el impacto funcional ayudará a identificar los principales candidatos para intervenciones preventivas dirigidas a los microbios promotores del cáncer.

Microbial genotoxins

Aspartate aminotransferase (*aat*)-positive *Morganella morganii* produce newly identified genotoxic metabolites. These indolamines may generate double-stranded DNA breaks that could lead to mutagenesis. The production of indolamines is required to promote colonic tumorigenesis when these bacteria are transplanted into a susceptible mouse model.



Los microbios intestinales humanos aislados de pacientes con EII producen genotoxinas de moléculas pequeñas.

Jens Puschhof & Cynthia L. Sears. 10.1126/science.ade 6952.

Y. Cao et al., Science 378, eabm3233 (2022).

Genómica del Sarcoma.

Los sarcomas son cánceres de músculos, huesos y otros tejidos conectivos que tienden a desarrollarse en pacientes más jóvenes y, a menudo, son agresivos y difíciles de tratar.

.....
Debido a su relativa rareza, la biología de los sarcomas no se entiende tan bien como la de los cánceres más comunes. En un estudio genómico masivo y multinacional que involucró a miles de pacientes, sus familias y controles, **Ballinger et al.** identificaron distintas vías biológicas donde las mutaciones aumentan el riesgo hereditario de desarrollar sarcoma a través de alteraciones de la biología de los telómeros y la función mitótica. Se necesita más trabajo antes de que estos hallazgos puedan conducir a avances terapéuticos, pero el estudio proporciona una visión biológica muy necesaria sobre una enfermedad mortal.

Hasta la fecha, la genética del cáncer se ha centrado en las neoplasias malignas epiteliales, identificando múltiples vías específicas del histotipo que subyacen a la susceptibilidad al cáncer. Los sarcomas son neoplasias malignas raras derivadas predominantemente del mesodermo embrionario.

Para identificar vías específicas para los cánceres mesenquimales, Mandy Ballinger y colegas realizaron la secuenciación de la línea germinal del genoma completo en 1644 casos esporádicos y 3205 controles de ancianos sanos emparejados.

Utilizando un diseño de fenotipo extremo, una carga combinada de variantes raras y un análisis ontológico identificaron dos vías específicas del sarcoma involucradas en las funciones mitóticas y de los telómeros. Las variantes en los genes del centrosoma están relacionadas con la vaina nerviosa periférica maligna y los tumores del estroma gastrointestinal, mientras que los defectos hereditarios en el complejo shelterin vinculan la susceptibilidad al sarcoma, el melanoma y los cánceres de tiroides. Estos estudios indican un papel específico de los defectos hereditarios en la biología mitótica y de los telómeros en el riesgo de sarcomas.

Mandy L. Ballinger et al. Heritable defects in telomere and mitotic function selectively predispose to sarcomas. SCIENCE, 19 Jan 2023, Vol 379, Issue 6629, pp. 253-260. DOI: 10.1126/science.abj4784.

Mutaciones BTG1 en Linfomas.

• • • • •

Los linfomas son cánceres del sistema inmunitario que surgen de las células B que se someten a un estricto proceso de selección natural requerido para la inmunidad. Estas células B altamente mutantes y en división compiten vigorosamente entre sí para que las células T ayuden a sobrevivir. Las mutaciones que afectan al gen 1 de translocación de células B (*BTG1*) son exclusivas del linfoma de células B y se asocian con resultados clínicos deficientes. **Mlynarczyk et al.** encontraron que los efectos mutantes de *BTG1* se limitaban a conferir células B con solo una aceleración sutil de su respuesta de ayuda de células T. Este efecto ocurrió en el punto de control que gobierna la selección natural de las células B, por lo que estas células se convirtieron en “supercompetidores” que superaron y reemplazaron a sus contrapartes normales. Este comportamiento refleja los procesos de supercompetencia específicos del embrión, apuntando a *BTG1* como un “guardián” evolutivo de la selección natural durante la respuesta inmune adaptativa.

Los linfomas difusos de células B grandes (DLBCLs) son neoplasias malignas agresivas de las cuales ~ 40% no responden o se vuelven refractarias al tratamiento. Se desconocen los mecanismos que median estos resultados deficientes. La mayoría de los DLBCL se originan a partir de células B especializadas que participan en la reacción del centro germinal (GC). Los GCs son estructuras transitorias dentro de las cuales las células B activadas por antígeno experimentan un estallido proliferativo y una hipermutación somática de sus genes de inmunoglobulina para mejorar la afinidad contra el antígeno encontrado. La alta actividad de proliferación agota las células B de GC de precursores biosintéticos esenciales. Por lo tanto, las células B de GC deben soportar un intenso proceso de competencia darwiniana, durante el cual compiten vigorosamente por el acceso a señales de selección positiva de un número limitado de células T foliculares auxiliares (TFH). Solo unas pocas células B que ganan esta competencia reciben ayuda de células TFH, lo que desencadena la expresión transitoria del proto-oncogén *Myc* y los programas de crecimiento biosintético. Desafortunadamente, las células B de GC

adquieren abundantes mutaciones fuera del objetivo, lo que las hace propensas a la transformación maligna. Por lo tanto, la selección de células B de GC por las células TFH requiere mecanismos de control rigurosos, pero aún en gran parte desconocidos, para prevenir la expansión clonal no deseada y la transformación maligna de células anormales.

Las mutaciones sin sentido de *BTG1* (gen 1 de translocación de células B) son específicas de los linfomas de células B derivados de GC, lo que sugiere que su función oncogénica es específica del contexto celular. Las mutaciones *BTG1* ayudan a definir genéticamente una clase de DLBCLs que manifiestan resultados clínicos especialmente pobres y diseminación extensa. Esto nos llevó a explorar cómo las mutaciones *BTG1* contribuyen a la patogénesis de estos tumores clínicamente desafiantes.

Los autores generaron ratones para la expresión condicional de células B de la mutación *BTG1* más frecuente [Gln36→His (Q36H)]. Las células Btg1Q36H superaron casi por completo a sus contrapartes de tipo salvaje, específicamente en el GC. Esta aptitud competitiva se manifestó como una inducción más fuerte de programas de crecimiento dependientes de *MYC*. *BTG1* de tipo salvaje asociado con muchos ARNm, incluidos los de los genes diana *MYC* y *MYC*, una función que Btg1Q36H perdió significativamente. La expresión mutante de *BTG1* mejoró la carga de ARNm de *MYC* en los polisomas e indujo una cinética de inducción de proteínas *MYC* ligeramente más rápida y una mayor fracción de células B positivas para *MYC* en sistemas murinos y humanos. Estos datos sugirieron un umbral más bajo para que las células mutantes *BTG1* respondan a las señales de selección TFH positivas. En consecuencia, las células B de GC mutantes *Btg1* experimentaron un tránsito más rápido de la fase S del ciclo celular y una entrada más temprana en explosiones proliferativas posteriores. En modelos de ratón con linfoma impulsado por *Bcl2*, Btg1Q36H aceleró notablemente el inicio de la enfermedad, acortó la supervivencia y produjo linfomas particularmente invasivos similares a DLBCL. Los linfomas Btg1Q36H

fueron altamente clonales y muy mutados, lo que refleja una trayectoria de linfomagénesis con un aumento de las rondas de selección y mutación a lo largo del tiempo. En los pacientes, las mutaciones *BTG1* se calificaron como fuertes impulsores genéticos de DLBCL y se asociaron de forma independiente con resultados clínicos significativamente inferiores.

Estos datos sugieren que *BTG1* sirve como un guardián crítico que controla un punto de control de aptitud física clave para la selección natural de células B intensamente competitivas durante la respuesta inmune adaptativa. La orientación precisa de la función *BTG1* por mutaciones sin sentido causa un impacto

bioquímico sutil, cuyo compromiso específico durante rondas repetitivas de selección positiva de células B de GC probablemente explica su sustancial efecto de aptitud oncogénica. Esto revela la fragilidad de las restricciones necesarias para evitar que las células B competidoras recuerden características de la selección natural incontrolada entre organismos unicelulares y destaca un equilibrio afinado entre la protección contra la infección y el riesgo de cáncer. Este efecto es una reminiscencia de la supercompetencia dependiente de Myc descrita por primera vez durante el desarrollo de *Drosophila*. Las estrategias terapéuticas futuras podrían aprovechar tales vulnerabilidades evolutivas para atacar la aptitud de las células cancerosas.

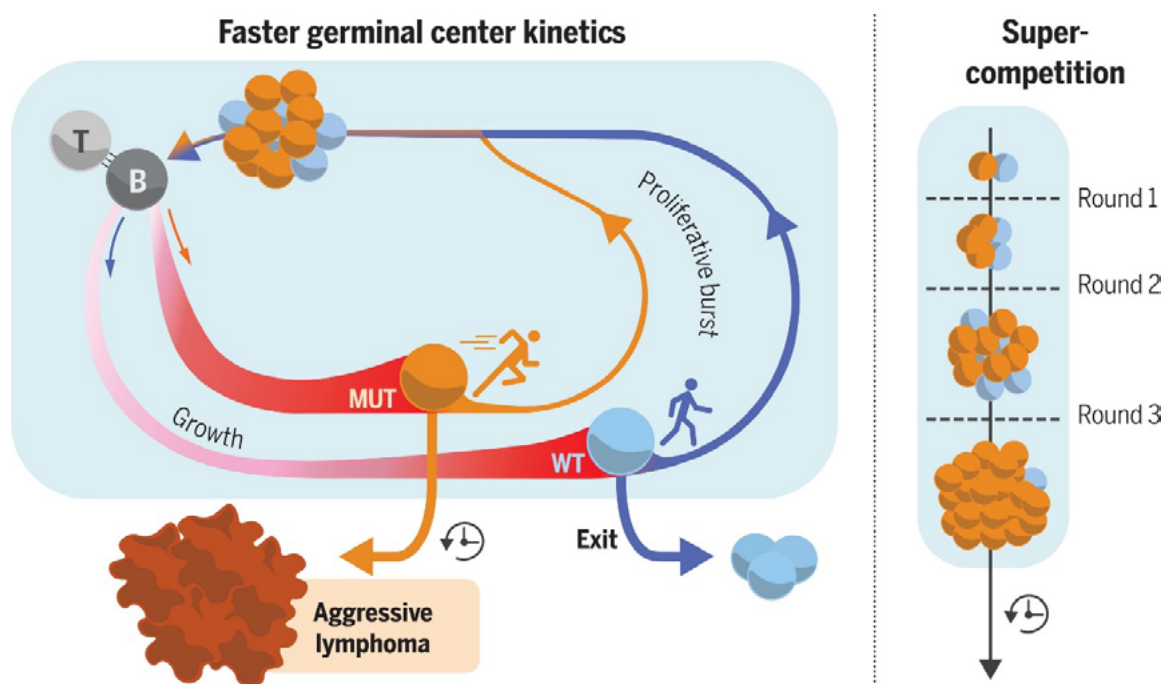


Ilustración: Ceyda Durmaz

La supercompetencia en los centros germinales conduce a linfomas agresivos de células B.

Las células B de GC compiten vigorosamente entre sí para recibir ayuda limitante de células T, lo que activa programas de crecimiento dependientes de MYC en preparación para el posterior estallido proliferativo. Las células B de GC mutantes *BTG1* responden a las señales de ayuda de las células T con una cinética de inducción MYC más rápida y una entrada más rápida en la siguiente fase proliferativa, lo que, en muchas rondas de GC, les permite superar a las células de tipo salvaje, lo que lleva a linfomas de células B altamente aptos y diseminados.

Coraline Mlynarczyk et al. *BTG1* mutation yields supercompetitive B cells primed for malignant transformation. *Science*, 20 Jan 2023, Vol 379, Issue 6629, DOI: 10.1126/science.abj7412.

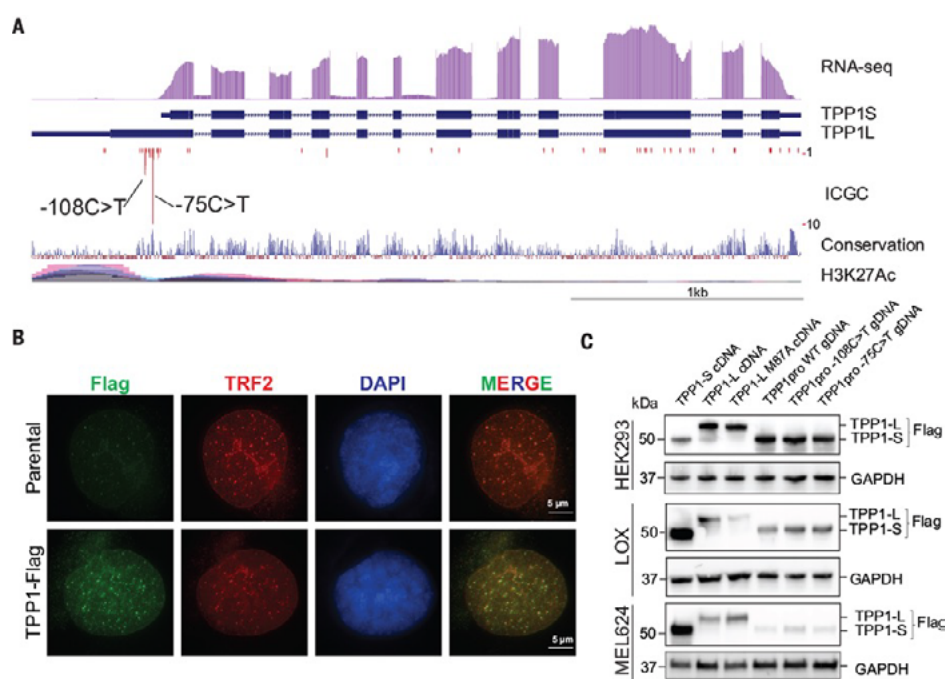
Las mutaciones del promotor *TPP1* cooperan con las mutaciones del promotor *TERT* para alargar los telómeros en el melanoma.

Los telómeros son secuencias de ADN que tapan los extremos de los cromosomas y se acortan a medida que las células se dividen. La enzima telomerasa mantiene la longitud de los telómeros para que las células puedan continuar dividiéndose. Las células cancerosas a menudo tienen una alta actividad de la telomerasa, y las mutaciones no codificantes en el gen *TERT* (que codifica la telomerasa) se encuentran con frecuencia en los tumores. **Chun-on et al.** estudiaron melanomas e

identificaron mutaciones en el promotor de *TPP1*, que codifica la proteína de unión a telómeros TPP1 que recluta telomerasa al telómero. Tales mutaciones promotoras crearon un sitio de factor de transcripción similar a las mutaciones previamente identificadas en el promotor del gen *TERT*. La co-expresión de *TERT* y *TPP1* conduce a un alargamiento sinérgico de los telómeros, lo que indica que las mutaciones promotoras de *TPP1* y *TERT* cooperan para immortalizar las células del melanoma.

La superación de la senescencia replicativa es un paso esencial durante la oncogénesis, y la reactivación de *TERT* a través de mutaciones promotoras es un mecanismo común. Las mutaciones del promotor *TERT* se adquieren en aproximadamente el 75% de los melanomas, pero no son suficientes para mantener los telómeros, lo que sugiere que se requieren mutaciones adicionales. Se identificó un conglomerado de variantes en el promotor de ACD que codifica el componente de shelterina TPP1. Las variantes del promotor ACD están presentes en aproximadamente el 5% del melanoma cutáneo y coexisten con mutaciones del promotor *TERT*. Las dos variantes somáticas más comunes crean o modifican sitios de unión para los

factores de transcripción E-veintiséis (ETS), similares a las mutaciones en el promotor *TERT*. Las variantes aumentan la expresión de TPP1 y funcionan junto con *TERT* para alargar sinérgicamente los telómeros. Estos hallazgos sugieren que las variantes del promotor *TPP1* colaboran con la activación de *TERT* para mejorar el mantenimiento de los telómeros y la immortalización en el melanoma.



Identificación de un conglomerado de variantes de promotores somáticos en *TPP1*.

Pattra Chun-on et al. TPP1 promoter mutations cooperate with TERT promoter mutations to lengthen telomeres in melanoma. *Science*, 10 Nov 2022, Vol 378, Issue 6620, pp. 664-668,

DOI: 10.1126/science.abq0607.

4 ENVEJECIMIENTO

La espermidina activa la proteína trifuncional mitocondrial y mejora la inmunidad antitumoral en ratones.

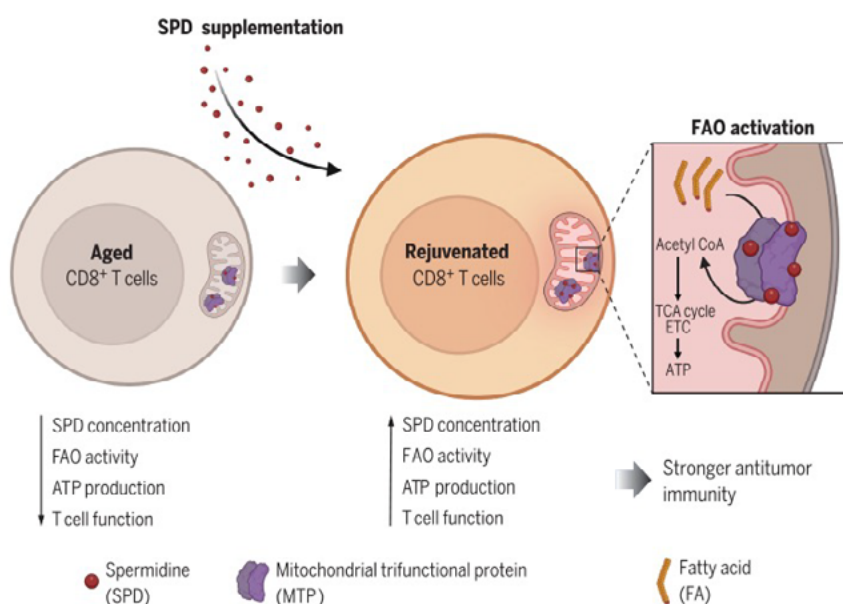
.....

En los mamíferos, el poder del sistema inmune disminuye con la edad. Esto se debe a múltiples factores, incluida una disminución en la producción y diversidad del repertorio antigénico de las células T causada por la involución del timo; cambios en el metabolismo celular causados por la inflamación; y capacidades proliferativas, de diferenciación o de supervivencia defectuosas de las células inmunitarias. Las personas de edad avanzada con frecuencia sufren infecciones graves y cánceres, y a menudo las terapias aplicadas, incluido el bloqueo de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) en la inmunoterapia contra el cáncer, son ineficaces en comparación con los resultados en pacientes jóvenes. Una poliamina biógena, la espermidina (SPD), disminuye con la edad, y se demostró que la suplementación con SPD mejora o retrasa varias patologías relacionadas con la edad, incluidas las del sistema inmunológico. Entre los mecanismos propuestos responsables del rejuvenecimiento del sistema inmune por SPD se encuentran la autofagia mejorada, la actividad traslacional y el metabolismo mitocondrial. Se ha demostrado previamente que la suplementación con SPD mejora la inmunidad antitumoral en modelos animales. Sin embargo, sigue siendo en gran parte desconocido cómo la deficiencia de SPD se relaciona con la supresión inmune de las células T inducida por el envejecimiento.

Debido a que las células T CD8 + son actores clave en la inmunidad tumoral, **Muna Al-Habsi** y colegas investigaron cómo el envejecimiento afectaría las características metabólicas y funcionales de las células T CD8 +. Se preguntó si la insuficiencia de SPD podría ser un factor que contribuyera a la falta de

respuesta a la terapia con anticuerpos PD-1 en ratones de edad avanzada. Buscaron caracterizar los cambios en la población de células T CD8 + inducidos por la suplementación con SPD en ratones envejecidos e identificar los mecanismos moleculares para la acción SPD.

Los autores encontraron que las concentraciones intracelulares totales y libres de SPD en células T CD8 + de ratones envejecidos fueron aproximadamente la



Identificación de un conglomerado de variantes de promotores somáticos en TPPI.

mitad de las concentraciones encontradas en ratones jóvenes. Bioenergéticamente, las células T CD8 + envejecidas mostraron una actividad mitocondrial alterada con una menor tasa de consumo de oxígeno, producción de adenosina 5'-trifosfato (ATP) y actividad de oxidación de ácidos grasos (FAO) en comparación con las células T CD8 + jóvenes.

La suplementación con SPD mejoró la actividad antitumoral de la inmunoterapia de bloqueo de PD-1 en ratones de edad avanzada. La suplementación

con SPD también demostró ser efectiva en ratones jóvenes con tumores que no responden a la terapia con anticuerpos anti-ligando de muerte programada 1 (PD-L1). El tratamiento combinado de SPD y anticuerpos anti-PD-L1 mejoró la proliferación, la producción de citoquinas y la producción de ATP mitocondrial de las células TCD8+ *in vivo*. *In vitro*, SPD mejoró efectivamente las funciones mitocondriales y metabolizó el palmitato en componentes del ciclo del ácido tricarboxílico dentro de 1 hora, lo que sugiere la posibilidad de unión directa de SPD a proteínas relacionadas con las mitocondrias. El análisis bioquímico identificó la unión de SPD a la proteína trifuncional mitocondrial (MTP), que es la enzima central de la β -oxidación de ácidos grasos. MTP se compone de α y β subunidades, las cuales se unen a SPD. Varios ensayos que utilizaron el MTP sintetizado y purificado a partir de *Escherichia coli* revelaron que SPD se unió con una fuerte afinidad y alostéricamente mejoró sus actividades enzimáticas de FAO. La espermina, otra poliamina derivada de SPD con importantes funciones protectoras celulares, también se une directamente a MTP e inhibe competitivamente la actividad FAO de SPD, lo que sugiere la importancia del equilibrio de SPD y espermina para la evaluación de la FAO en células envejecidas. La delección específica de células T de la subunidad MTP α abolió la mejora de la inmunoterapia de bloqueo de PD-1 por SPD, lo que indica que MTP es necesaria para la activación de células T dependientes de SPD.

El DOCUP mejora FAO al vincular y activar directamente el MTP. La suplementación con SPD mejora la actividad de FAO y aumenta las actividades mitocondriales y las funciones citotóxicas de las células T CD8 +. Las propiedades de TPS pueden facilitar el desarrollo de estrategias para prevenir y mejorar los resultados de las patologías inmunes relacionadas con la edad y combatir la falta de respuesta a la terapia de bloqueo de PD-1 en cánceres, independientemente de la edad.

M. Al-Habsi et al., Science 378, eabj3510 (2022). DOI: 10.1126/science.abj3510.

<https://doi.org/10.1126/science.abj3510>

5 GENÓMICA

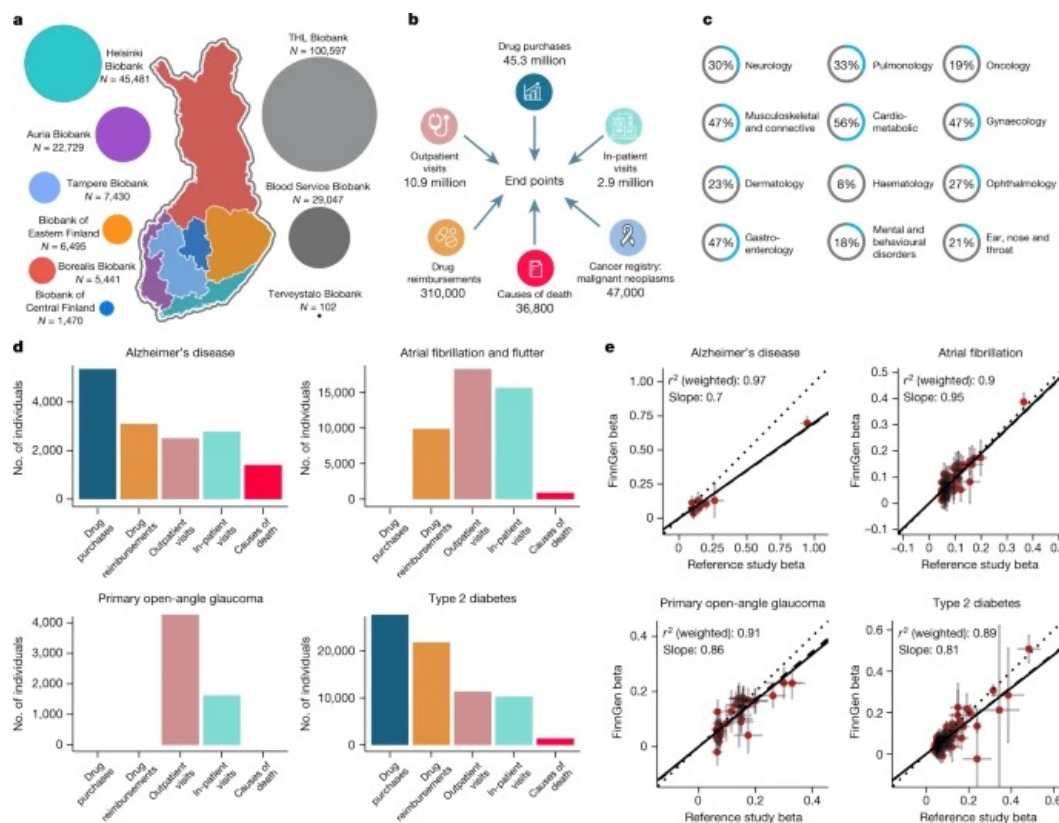
Genómica de enfermedades prevalentes en Finlandia.

• • • • •

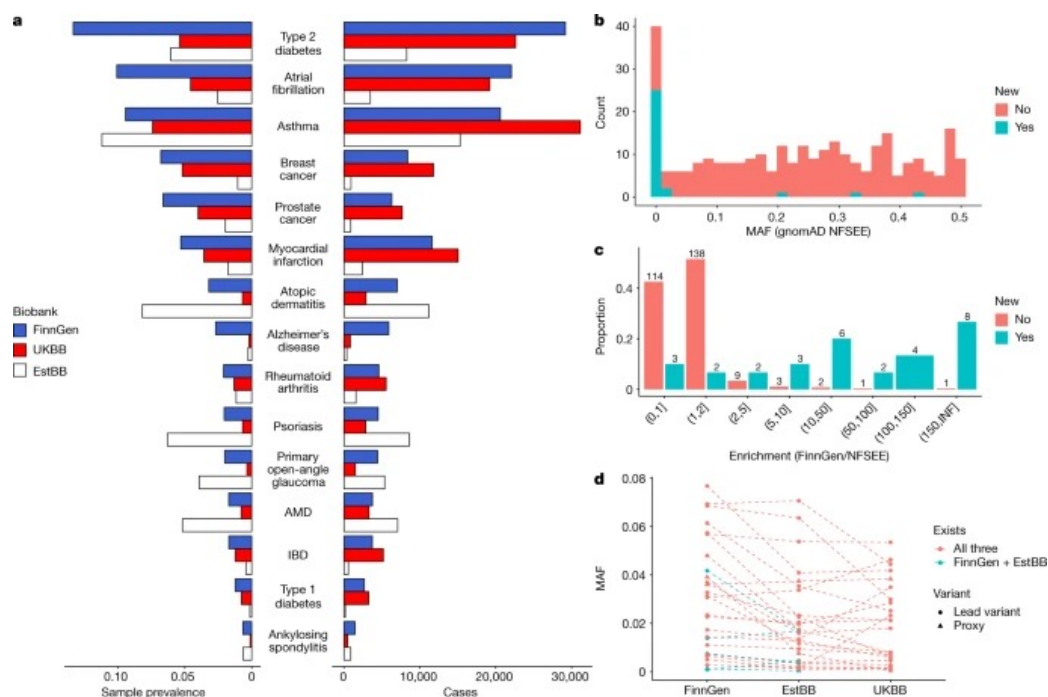
Las poblaciones aisladas, como la de Finlandia, se benefician de la investigación genética porque los alelos deletéreos a menudo se concentran en un pequeño número de variantes de baja frecuencia ($0.1\% \leq$ frecuencia de alelos menores $< 5\%$). Estas variantes sobrevivieron al cuello de botella fundador en lugar de distribuirse en un gran número de variantes ultra-raras. Aunque este efecto está bien establecido en la genética mendeliana, su valor en la genética de enfermedades comunes está menos explorado. FinnGen tiene como objetivo estudiar el genoma y los datos del registro nacional de salud de 500 000 individuos finlandeses. Dada la media de edad relativamente alta de los participantes (63 años) y la fracción sustancial del reclutamiento hospitalario, FinnGen se enriquece para los puntos finales de la enfermedad.

Mitja I. Kurki y un amplio grupo de colaboradores del *Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM)*, *Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE)*, *University of Helsinki*; y de diferentes instituciones del MIT, como el *Program in Medical and Population Genetics* del *Broad Institute of Harvard and MIT*, del *Stanley Center for Psychiatric Research*, del *Broad Institute of Harvard and MIT*, y

de la *Analytic and Translational Genetics Unit*, del *Massachusetts General Hospital* en Boston, Massachusetts, analizaron los datos de 224 737 participantes de FinnGen y estudiaron 15 enfermedades que se han investigado previamente en grandes estudios de asociación del genoma completo (GWAS). También incluyeron meta-análisis de datos de biobancos de Estonia y el Reino Unido. Identificaron 30 nuevas asociaciones, principalmente variantes de baja frecuencia, enriquecidas en la población finlandesa. Un GWAS de 1932 enfermedades también identificó 2733 asociaciones significativas de todo el genoma (893 significativas en todo el genoma (PWS), $P < 2.6 \times 10^{-11}$) en 2496 (771 PWS) *loci* independientes con 807 (247 PWS) puntos finales. Entre estos, el mapeo fino implicó 148 (73 PWS) variantes de codificación asociadas con 83 (42 PWS) puntos finales. Además, 91 (47 PWS) tenían una frecuencia alélica $< 5\%$ en individuos europeos no finlandeses, de los cuales 62 (32 PWS) se enriquecieron en más del doble en Finlandia. Estos hallazgos demuestran el poder de las poblaciones con cuellos de botella para encontrar puntos de entrada en la biología de enfermedades comunes a través de variantes de baja frecuencia y alto impacto.



Recolección de muestras FinnGen y fenotipado.



Comparación de variantes de plomo previamente desconocidas y conocidas en loci identificadas en las 15 enfermedades estudiadas.

30 asociaciones previamente no reportadas identificadas en un GWAS de 15 fenotipos seleccionados y previamente estudiados extensamente

Phenotype	rsID (hg38) ^a	MAF ^{FinnGen} / MAF ^{UKB}	Protein change (HGVS) ^b	Function of variant ^c	Gene ^d	Meta- analysis OR; P	FinnGen AF %; OR; P	EstBB AF %; OR; P	UKBB AF %; OR; P
IBD	rs748670681	115.0		Intron	TNRC18	3.2; 2.4 × 10 ⁻⁶¹	3.6; 3.2; 1.1 × 10 ⁻⁵⁶	1.3; 3.9; 2.8 × 10 ⁻⁰⁶	NA; NA; NA
Ankylosing spondylitis	rs748670681	115.0		Intron	TNRC18	3.4; 3.6 × 10 ⁻³¹	3.6; 4.2; 1.8 × 10 ⁻³⁴	1.3; 1.4; 0.11	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	rs45551238	9.6		5' UTR	ATP5E	0.8; 6.6 × 10 ⁻²⁴	5.0; 0.8; 2.2 × 10 ⁻¹⁹	1.1; 0.7; 0.001	0.7; 0.8; 0.001
Primary open-angle glaucoma ^e	rs377027713 (rs147660927, PIP: 0.293)	87.4	p.Arg220Cys	Upstream gene (missense)	TARDBP (ANGPTL7)	0.7; 2.6 × 10 ⁻¹⁴	4.3; 0.6; 1.5 × 10 ⁻¹²	1.1; 0.7; 0.003	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	Chromosome 23: 56173773:A:C	3.6		Intergenic		1.1; 3.2 × 10 ⁻¹³	4.8; 1.1; 2.2 × 10 ⁻¹⁰	1.8; 1.2; 0.016	1.4; 1.1; 0.005
Atrial fibrillation	rs190065070 (rs199600574, PIP: 0.051)	16.6	p.Arg1845Trp	Intergenic (missense)	(MYH14)	1.4; 2.3 × 10 ⁻¹²	2.1; 1.4; 1.9 × 10 ⁻¹²	0.6; 1.2; 0.46	NA; NA; NA
Asthma	rs74630264 (PIP: 0.232)	13.6	p.Ala82Thr	Regulatory region (missense)	(IL4R)	0.9; 1.1 × 10 ⁻¹¹	8.2; 0.9; 2.5 × 10 ⁻¹²	2.9; 0.9; 0.061	0.7; 1; 0.72
Atrial fibrillation	rs147972626 (PIP: 0.69)	2.7	p.Arg242Trp	Missense	RPL3L (RPL3L)	1.4; 1.1 × 10 ⁻¹¹	1.3; 1.5; 8.2 × 10 ⁻¹¹	0.64; 1.5; 0.033	0.6; 1.2; 0.017
Psoriasis	rs138009430 (rs144651842, PIP: 0.211)	136.0	p.Ala82Thr	Regulatory region (missense)	FLJ121408 (IL4R)	1.2; 1.9 × 10 ⁻¹¹	7.9; 1.3; 3.5 × 10 ⁻⁹	2.8; 1.2; 0.001	0.7; 1.1; 0.51
Myocardial infarction	rs534125149 (PIP: 0.232)	INF ^f	p.Asn239dup	Inframe insertion	MFGE8	2.9; 0.7; 0.7; 3.8 × 10 ⁻¹¹	1.1 × 10 ⁻¹⁰	0.6; 0.7; 0.14	NA; NA; NA
Atrial fibrillation	rs201864074 (PIP: 0.536)	23.1	p.Arg4Gln	Missense	RPL3L	1.5; 9.2 × 10 ⁻¹¹	1.2; 1.5; 1.4 × 10 ⁻⁸	0.27; 1.6; 0.1	0.04; 2.7; 0.001
Psoriasis	rs748670681	115.0		Intron	TNRC1	1.4; 1.2 × 10 ⁻¹⁰	3.6; 1.6; 1.2 × 10 ⁻¹³	1.3; 1.1; 0.27	NA; NA; NA
Breast cancer	rs1457477682	0.9		Intergenic		1.1; 1.6 × 10 ⁻¹⁰	32; 1.1; 1.6 × 10 ⁻¹⁰	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	Chromosome 23: 48591031:T:C	1.5		Intron	WDR13	0.9; 2.3 × 10 ⁻¹⁰	2.7; 0.9; 8.6 × 10 ⁻⁷	3.0; 0.9; 0.007	2.4; 0.9; 0.002
Type 2 diabetes	rs190116876	57.7		Intron	CTNNA3	1.3; 2.9 × 10 ⁻¹⁰	2.0; 1.4; 3.1 × 10 ⁻¹⁰	0.35; 1.2; 0.53	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	rs540205414	35.9		Upstream gene	SCT	1.3; 3.1 × 10 ⁻¹⁰	1.4; 1.3; 2.1 × 10 ⁻⁹	0.74; 1.3; 0.048	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	rs1458770448 (rs762966411, PIP: 0.141)	INF ^f	p.His293LeufsTer7	Intergenic (frameshift)	(RFX6)	3.1; 5.2 × 10 ⁻¹⁰	0.1; 3.1; 5.2 × 10 ⁻¹⁰	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Atopic dermatitis	rs2227472	0.9		Upstream gene	IL22	1.1; 5.7 × 10 ⁻¹⁰	55.8; 1.1; 1.8 × 10 ⁻¹⁰	66.1; 0.66; 1; 0.07	59.3; 1.1; 0.004
Type 2 diabetes	rs10835932	0.9		Intergenic		1.1; 7.7 × 10 ⁻⁹	18.4; 1.1; 7.2 × 10 ⁻⁷	18.7; 1.1; 0.023	20.2; 1; 0.009
Atrial fibrillation	rs755287827 (rs766868752, PIP: 0.131)	9.4	c.105+1G>T	Intron (splice donor)	USP54 (SYNPO2L)	2.7; 9.6 × 10 ⁻⁹	0.14; 2.9; 3.2 × 10 ⁻⁹	0.057; 1.2; 0.71	NA; NA; NA
AMD	rs139779213 (PIP: 0.467)	INF ^f		3' UTR	CFI	2.1; 9.9 × 10 ⁻⁹	1.1; 2.0; 1.8 × 10 ⁻⁷	0.05; 6.8; 0.002	NA; NA; NA
Breast cancer	rs1171552087	6.2		Intron	CNTNAP2	33.1; 1.1 × 10 ⁻⁶	0.04; 33.1; 1.1 × 10 ⁻⁶	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Prostate cancer	rs1301285839	INF ^f		Downstream gene	SNORA40	7.1; 1.2 × 10 ⁻⁶	0.1; 7.1; 1.2 × 10 ⁻⁶	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Atopic dermatitis	rs950951813 (rs201208667, PIP: 0.191)	INF ^f	p.Cys379Tyr	3' UTR (missense)	SERPINB8 (SERPINB7)	1.6; 1.4 × 10 ⁻⁸	0.6; 2.1; 5.6 × 10 ⁻⁹	0.4; 1.3; 0.021	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	rs193302380	13.9		Intron	SPATS2	1.1; 1.8 × 10 ⁻⁸	6.1; 1.1; 1.7 × 10 ⁻⁷	4.2; 1.1; 0.028	0.2; 1; 0.91
Atopic dermatitis	rs950951813 (rs201208667, PIP: 0.191)	INF ^f	p.Cys379Tyr	3' UTR (missense)	SERPINB8 (SERPINB7)	1.6; 1.4 × 10 ⁻⁸	0.6; 2.1; 5.6 × 10 ⁻⁹	0.4; 1.3; 0.021	NA; NA; NA
Type 2 diabetes	rs193302380	13.9		Intron	SPATS2	1.1; 1.8 × 10 ⁻⁸	6.1; 1.1; 1.7 × 10 ⁻⁷	4.2; 1.1; 0.028	0.2; 1; 0.91
Asthma	rs552196550	INF ^f		Intron	DYNC111	2.0; 2.3 × 10 ⁻⁸	0.3; 2.0; 2.3 × 10 ⁻⁸	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Prostate cancer	rs94957419 (rs965427251, PIP: 0.44)	0.2	p.Ala139_Leu148del	Intron (inframe deletion)	TLL1 (BIK)	3.5; 2.5 × 10 ⁻⁸	0.3; 3.5; 5.4 × 10 ⁻⁸	0.09; 3; 0.21	NA; NA; NA
Seropositive rheumatoid arthritis	rs555210673	INF ^f		Intron	SFRP4	1.5; 2.7 × 10 ⁻⁸	2.3; 1.5; 7.4 × 10 ⁻⁷	0.4; 2.7; 0.002	NA; NA; NA
Primary open-angle glaucoma	rs10658374	1.5		Upstream gene	PAM	135.6; 2.7 × 10 ⁻³	0.03; 135.6; 2.7 × 10 ⁻³	NA; NA; NA	NA; NA; NA
Atopic dermatitis	rs775241954	INF ^f		Intron	NOTCH2	1.9; 3.8 × 10 ⁻⁸	0.6; 2.1; 2.7 × 10 ⁻⁸	0.2; 1.4; 0.16	NA; NA; NA

Kurki, M.I., Karjalainen, J., Palta, P. et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. Nature 613, 508–518 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05473-8>.

Las regiones genómicas de rápida evolución subyacen al desarrollo del cerebro humano.

.....

Las regiones del genoma humano que evolucionaron rápidamente después de la separación entre homínidos y chimpancés ahora han sido trazadas. Contienen elementos genómicos que son exclusivos de los seres humanos y están relacionados con el desarrollo neurológico y la enfermedad. ¿Cuáles son los cambios genéticos que separan a los humanos de los chimpancés? El descubrimiento de que hay poca diferencia entre estas especies en términos de secuencias de ADN codificantes de proteínas ha llevado a la hipótesis de que los cambios genómicos responsables de los rasgos específicos humanos son principalmente evidentes en la región no codificante de proteínas del genoma. **Mangan et al.** informan que la evolución más rápida de estas regiones no codificantes está relacionada con el neurodesarrollo y la enfermedad específicos de los humanos. El trabajo proporciona información sobre cómo nos diferenciamos de nuestros ancestros de los grandes simios.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios de evolución específica del ser humano han examinado el ADN codificante o las regiones no codificantes que están altamente conservadas evolutivamente en todos los vertebrados, pero

mutadas a un ritmo más rápido en los humanos que en otras especies. Estas secuencias genéticas, denominadas regiones aceleradas humanas (HARs), reflejan principalmente elementos reguladores existentes en el ADN que han evolucionado más rápidamente en humanos. Sin embargo, las regiones altamente conservadas representan solo alrededor del 5% del genoma humano.

Mangan et al. adoptaron una visión más amplia, observando todo el genoma, que consiste en gran parte de regiones no conservadas, para identificar secuencias que han sufrido una evolución específica del hombre. Alinearon todas las secuencias del genoma humano y del gran simio para inferir computacionalmente el genoma del último ancestro común de humanos y chimpancés. Al comparar el genoma humano moderno con el del ancestro humano-chimpancé, identificaron secuencias rápidamente divergentes, que denominaron regiones de evolución rápida (HAQERs) del ancestro humano.

Los autores identificaron 1581 HAQERs, que estaban fuertemente mutados en humanos en comparación con otras especies.

Descubrieron que las HAQERs habían sufrido más cambios genéticos en un período de tiempo determinado que las HARs, lo que los convertía en las regiones de evolución más rápida en el genoma humano. Además, solo hubo 6 lugares en los que las HAQERs se superpusieron con una de las 2733 HARs previamente identificadas, lo que sugiere que las regiones identificadas en este estudio eran previamente desconocidas.

¿Qué mecanismos subyacen a la rápida divergencia de las HAQERs? Mangan et al. encontraron que estas regiones están asociadas de manera única con tasas de mutación más altas que otras regiones genómicas y una selección positiva más fuerte para ciertas variantes genéticas. Las secuencias de HAQER también son muy similares en diferentes homínidos (humanos, neandertales y denisovanos), pero no en chimpancés. Este hallazgo sugiere que las HAQERs experimentaron una rápida selección evolutiva después de la división humano-chimpancé, pero estaban restringidas evolutivamente (es decir, sujetas a límites estrictos de selección) dentro de los homínidos.

A continuación, los autores demostraron que las HAQERs son más comunes en las regiones genómicas involucradas en la regulación de la expresión génica en dos regiones del cuerpo: el cerebro y el tracto gastrointestinal. Estos hallazgos están en línea con la evidencia del registro fósil que muestra que la expansión cerebral y la reducción intestinal ocurrieron después de la separación de los homínidos de los chimpancés.

Las secuencias reguladoras de ADN llamadas potenciadores no codifican proteínas, sino que aumentan la expresión de genes diana. Mangan et al. utilizaron una forma modificada de un ensayo conocido como STARR-seq para medir la actividad potenciadora en HAQERs asociadas con el desarrollo del cerebro. Encontraron niveles más altos de actividad potenciadora en HAQERs de homínidos que en las mismas regiones en chimpancés o el ancestro humano-chimpancé inferido. De hecho, las secuencias no homínidas no mostraron casi ninguna actividad potenciadora, lo que sugiere que las HAQERs son elementos reguladores que ganaron función por primera vez en el linaje de los homínidos debido a la mutación y la selección, en lugar de haber evolucionado a partir de un elemento regulador previamente existente como es el caso de las HARs.

La duplicación génica es un proceso evolutivo clave asociado con la aparición de nuevas funciones genéticas. Mangan y

sus colegas observaron grupos de HAQERs cercanas a duplicados específicos humanos de dos genes, *FOXD4* y *NBPF*, que están asociados con la diferenciación neuronal y el aumento del tamaño del cerebro, respectivamente. Los investigadores sugieren que los cambios rápidos en estas regiones HAQER, seguidos de la duplicación de genes, condujeron a aumentos en la expresión de los genes duplicados. Sugieren que esta combinación de innovación regulatoria y duplicación de genes podría haber contribuido a cómo las regiones genómicas específicas de los humanos evolucionaron tan rápidamente.

Muchas enfermedades neuropsiquiátricas, incluida la esquizofrenia, son específicas de los seres humanos. Mangan et al. encontraron que las variantes en HAQERs están relacionadas con una variedad de afecciones, incluida la presión arterial alta, un tipo de cáncer del sistema nervioso llamado neuroblastoma, trastorno bipolar y esquizofrenia. Los autores proponen que estas asociaciones se deben principalmente a las elevadas tasas de mutación en HAQERs, y sugieren que, aunque la rápida evolución produjo rasgos que son beneficiosos para los humanos, también condujo a la susceptibilidad a enfermedades específicas de los humanos.

Los emocionantes análisis de Mangan y sus colegas revelan regiones del genoma que pueden estudiarse para mejorar nuestra comprensión de la divergencia

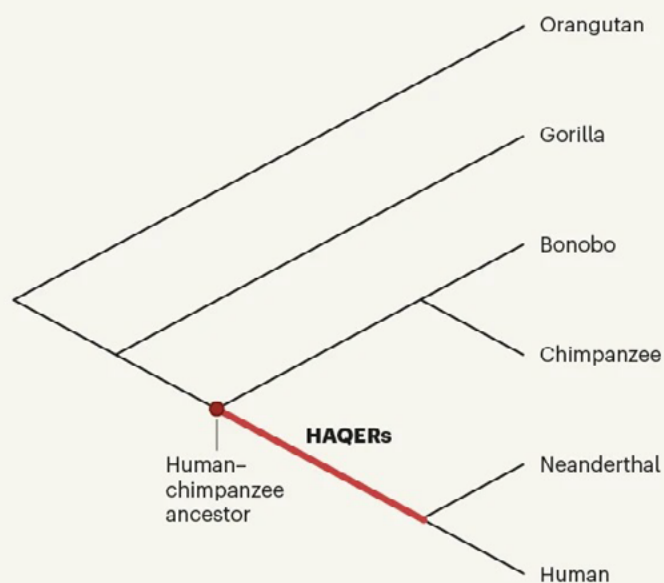
de los humanos de nuestros parientes cercanos. En el futuro, es probable que estas regiones recién identificadas estén conectadas a funciones específicas de los humanos, o posiblemente reveladas como objetivos farmacológicos para enfermedades que se sabe que afectan solo a los humanos.

El trabajo del grupo también es oportuno porque se están generando muchos genomas completos y de alta calidad para innumerables especies de vertebrados a través de esfuerzos como el Proyecto del Genoma de Vertebrados. Los enfoques utilizados en el estudio actual se pueden aplicar a una variedad de especies para identificar otras regiones de rápida evolución y allanar el camino para nuevos tipos de análisis genómico comparativo. Además, los avances en curso en genómica permitirán que el estudio de las HAQERs se expanda a regiones que anteriormente habían sido difíciles de secuenciar, como elementos altamente repetitivos, e incluso quizás regiones genómicas que rodean el evento de fusión cromosómica que llevó a los humanos a tener solo 46 cromosomas en lugar de 48, al igual que otros primates, una diferencia genómica importante entre nosotros y nuestros parientes más cercanos.

Los análisis de la evolución genómica humana a menudo se centran en el cerebro. Sin embargo, desde una perspectiva morfológica, la mayor parte de la información sobre la evolución

humana está disponible solo en el esqueleto, generalmente el único tejido conservado en el registro fósil de homínidos. Este registro fósil proporciona información sobre la evolución del bipedalismo, que podría haber ocurrido antes del desarrollo del cerebro, incluidos los cambios en la forma de la pelvis y la longitud de las extremidades. El papel que juegan las HAQERs en la evolución de nuestra capacidad para caminar sobre dos piernas será un tema interesante para futuras investigaciones.

Finalmente, el ADN antiguo de esqueletos podría resaltar puntos genómicos y temporales intermedios en la evolución humana. Hace 2 años, los investigadores obtuvieron ADN de muestras de dos millones de años. A medida que la tecnología mejora, podría ser posible obtener datos genéticos de homínidos extintos, como *Homo naledi*, *Homo erectus* y *Australopithecus*, que se separaron del linaje humano moderno después de los chimpancés, pero antes de los neandertales. La información de tales genomas aclararía aún más los tipos de cambio genómico que ocurrieron en nuestra historia evolutiva y nos ayudaría a comprender el proceso de divergencia de HAQERs.



Identificación de regiones de evolución rápida de ancestros humanos (HAQERs).

Mangan et al. compararon los genomas de grandes simios y homínidos, así como una secuencia inferida para un ancestro común de humanos y chimpancés. Esto les permitió identificar regiones llamadas HAQERs, que evolucionaron rápidamente antes de la división que condujo a la evolución de los neandertales y los humanos. Las HAQERs contienen secuencias recientemente evolucionadas que promueven la expresión de genes involucrados en el neurodesarrollo humano y la enfermedad.

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00069-2>.

Mangan, R. J. et al. Cell 185, 4587–4603 (2022).

La sinfonía genética que subyace a la evolución de la corteza prefrontal del cerebro.

.....

La corteza prefrontal del cerebro humano es más grande que la de otras especies. Las comparaciones de cerebros de ratón, macaco y humano descubren algunos de los factores genéticos y moleculares detrás de estas diferencias. Una sinfonía surge de la cuidadosa coordinación de muchos instrumentos musicales en una orquesta. Del mismo modo, la expresión génica está controlada por proteínas y otras moléculas conocidas como reguladores de acción trans que se comportan como conductores para impulsar la expresión de múltiples genes en sitios distantes. El control adicional es ejercido por tramos de ADN llamados elementos reguladores cis (CREs) que actúan como músicos para controlar la expresión de genes individuales cercanos en el cromosoma. Se ha propuesto que los cambios en CREs subyacen a los cambios evolutivos entre las poblaciones, porque estos elementos tienen efectos altamente específicos en las características de un organismo. Por el contrario, los cambios en los factores trans-reguladores coordinan la actividad de grandes conjuntos de genes para influir en múltiples rasgos. **Shibata et al.** exploraron la interacción entre los cambios cis- y trans-regulatorios en un sello distintivo de la evolución humana: el gran tamaño y la naturaleza altamente conectada de una región del cerebro llamada corteza prefrontal (PFC).

La corteza cerebral del cerebro ha experimentado una expansión dramática a medida que los primates han evolucionado, con áreas corticales como PFC, que se cree que cumplen funciones cerebrales complejas, habiéndose expandido de manera más sorprendente, especialmente en humanos. Las células neuronales en la PFC humana también hacen más conexiones sinápticas con otras

neuronas que las neuronas en otras áreas corticales. Sin embargo, ha sido difícil vincular estas propiedades a cambios específicos en la expresión y regulación génica.

Razonando que los mecanismos que provocan distinciones entre la PFC y otras áreas corticales durante el desarrollo también podrían estar involucrados en la creación de diferencias en la PFC entre diferentes especies, Shibata et al. examinaron genes que se expresan a niveles más altos en la PFC humana que en otras regiones corticales humanas. La expresión de muchos de estos genes parecía estar regulada por el ácido retinoico, una molécula producida a partir del metabolismo de la vitamina A. El ácido retinoico actúa como una molécula de señalización y tiene muchas funciones en el desarrollo, lo que lleva a la hipótesis de que podría ser un regulador maestro de las características de la PFC. De hecho, los autores descubrieron niveles mucho más altos de ácido retinoico en PFC que en otras áreas corticales en cerebros humanos, macacos y de ratón, con los niveles más altos en humanos. Estas observaciones sugieren que el ácido retinoico podría estar actuando como un conductor para dar forma a la expresión de genes con alta expresión en la PFC.

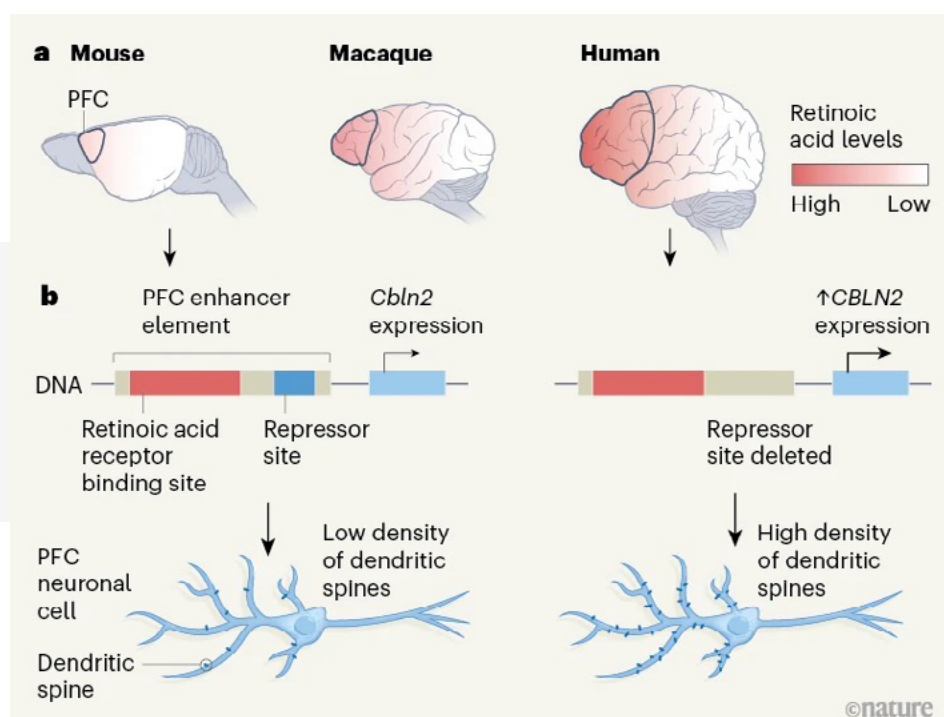
Debido a que los gradientes en los niveles de ácido retinoico estaban presentes en las áreas corticales en las tres especies estudiadas (a pesar de que había niveles generales más bajos en ratones), los autores utilizaron modelos de ratón para investigar el papel de la señalización del ácido retinoico en el desarrollo de características asociadas con la PFC humana. Generaron ratones que carecían de los genes que codifican las proteínas receptoras de ácido retinoico RXRG y RARB

para probar los efectos de la señalización reducida a través de esta vía. En comparación con los ratones no modificados, estos animales mostraron una menor expresión de genes que normalmente están altamente expresados en PFC, menos conexiones sinápticas en esta región del cerebro y una reducción específica en las conexiones neuronales recíprocas entre la parte medial de la PFC (mPFC) y otra parte del cerebro llamada tálamo medial. Por el contrario, en ratones genéticamente modificados para carecer de la enzima que normalmente degrada el ácido retinoico, el aumento resultante en la señalización del ácido retinoico condujo al desarrollo de más proyecciones entre el tálamo medial y la mPFC. También aumentó la expresión de *Rorb*, un gen que se expresa por una población de células en la capa 4 de la corteza que reciben entradas del tálamo y que están presentes en PFC de humanos y otros primates, pero principalmente ausentes en la PFC del ratón.

Todavía no está claro cómo las conexiones recíprocas entre la mPFC y el tálamo medial contribuyen a la función cerebral humana, pero podrían estar involucradas en la coordinación de cálculos en la corteza, facilitando la cognición y la toma de decisiones flexible. El descubrimiento de Shibata y sus colegas de los mecanismos que controlan el desarrollo de la vía tálamo-mPFC medial podría sentar las bases para investigaciones detalladas del desarrollo y la función de estas conexiones en organismos modelo no primates.

En su segundo artículo, Shibata et al. se centraron en *CBLN2*, un gen que está enriquecido en el PFC y que codifica la proteína organizadora de sinapsis en el cerebelo. *CBLN2* se expresa por más tipos de neuronas PFC en humanos que en macacos o ratones. Basándose en su observación de que la expresión de *CBLN2* aumenta por la señalización del ácido retinoico, los autores examinaron supuestos CRE cerca de este gen y descubrieron una de esas secuencias de ADN que promueve la expresión génica, llamada potenciador, y que está activa durante el desarrollo temprano de PFC. Este potenciador contiene varios sitios a los que los receptores de ácido retinoico pueden unirse, lo que lleva a un aumento de la expresión de *CBLN2* en respuesta al ácido retinoico.

Los autores encontraron que el potenciador también contiene varios sitios a los que una proteína llamada SOX5 puede unirse para suprimirla expresión génica. Las comparaciones de la secuencia del potenciador en diferentes especies revelaron que dos deleciones que probablemente ocurrieron hace 7-12 millones de años eliminaron algunos de los sitios de unión SOX5 del genoma del ancestro común de humanos y chimpancés. En células cultivadas, los potenciadores *CBLN2* humanos y chimpancés no fueron suprimidos por SOX5, mientras que las versiones de gorila y macaco del potenciador fueron moderadamente suprimidas, y la versión de ratón, que tiene más sitios de unión SOX5 que las versiones de primates, fue suprimida con mayor fuerza.



Diferencias en la corteza de los cerebros de ratón, macaco y humano.

Luego, los autores generaron ratones en los que el potenciador *Cbln2* fue reemplazado por la versión humana para determinar qué características del cerebro estaban específicamente relacionadas con este único cambio de CRE. Sorprendentemente, en comparación con los animales no modificados, los ratones con el potenciador humano tenían más estructuras neuronales llamadas espinas dendríticas, que están involucradas en la formación de sinapsis, así como una mayor expresión de *Cbln2* durante el desarrollo de PFC y más estructuras sinápticas en la PFC tanto durante el desarrollo como en la edad adulta. Estos resultados sugieren que la sinfonía de la evolución de la PFC humana implica un aumento coordinado en la expresión de un conjunto de genes a través de la señalización del receptor de ácido retinoico que actúa en trans, y un “crescendo” adicional de mayor expresión de al menos un gen de respuesta, *CBLN2*, a través de la pérdida de sitios de unión SOX5 en un elemento potenciador que actúa en cis.

Estos estudios dejan varias preguntas sin respuesta. Primero, ¿cuál es la fuente de los niveles relativamente altos de ácido retinoico en el cerebro de los primates? Los autores analizaron la expresión de varias enzimas sintetizadoras de ácido retinoico, pero, dado que estas enzimas se expresan en varios tipos de células cerebrales neuronales y no neuronales y en las capas meníngeas que envuelven el cerebro, es difícil reducir qué tipo o tipos de células y cambios evolutivos son responsables.

En segundo lugar, ¿en qué momentos durante la evolución de los primates ocurrieron estos cambios en los reguladores cis y trans? Shibata y sus colegas encontraron un aumento gradual en la señalización del ácido retinoico del ratón al macaco y al humano, así como un área previamente no reconocida de esta señalización en la corteza temporal inferior (otra área de la corteza que es importante para la cognición de alto nivel) en humanos, pero no en ratones o macacos. Sin embargo, si estas diferencias son verdaderamente específicas de los humanos y están ausentes de nuestros parientes vivos más cercanos, los chimpancés, aún no se ha probado. Del mismo modo, aunque los cambios CRE cerca del gen *CBLN2* son compartidos por humanos y chimpancés, otros cambios moleculares y genéticos que han surgido exclusivamente en humanos, concomitantes con la evolución de rasgos clave como el lenguaje y la gramática sintáctica, aún no se han investigado.

En términos más generales, estos estudios proporcionan un ejemplo intrigante de mecanismos de acción cis y trans que actúan en concierto para cambiar las propiedades clave del cerebro. Solo estudios adicionales de la evolución del cerebro de los primates pueden revelar si esta sinfonía de mecanismos es la excepción o la regla en la evolución de otras especializaciones estructurales y conductuales del cerebro humano.

Nature 598, 417–418 (2021). doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-021-02460-3>.

Shibata, M. et al. Nature 598, 483–488 (2021).

Efectos de variantes mono y bialélicas sobre el origen de enfermedades.

• • • • •

La identificación de factores causales para enfermedades mendelianas y comunes es un desafío continuo en genética médica. Los eventos de cuello de botella poblacional, como los ocurridos en la historia de la población finlandesa, enriquecen algunas variantes homocigotas a frecuencias más altas, lo que facilita la identificación de variantes que causan enfermedades con herencia recesiva. **H. O. Heyne, J. Karjalainen, K. J. Karczewski, S. M. Lemmela, W. Zhou, FinnGen, A. S. Havulinna, M. Kurki, H. L. Rehm, A. Palotie y M. J. Daly**, de las siguientes instituciones: *Finnish Institute for Molecular Medicine* en la *University of Helsinki*, en Finlandia, *Digital Health Center, Hasso Plattner Institute for Digital Engineering* en la *University of Potsdam*, en Alemania, *Hasso Plattner Institute for Digital Health at Mount Sinai* y *Department of Genetics and Genomic Sciences* en la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* en New York, y del *Program for Medical and Population Genetics* del *Broad Institute of MIT and Harvard* en Cambridge, Massachusetts, examinaron los efectos homocigotos y heterocigotos de 44 370 variantes codificantes en 2444 fenotipos de enfermedades utilizando datos de los registros electrónicos de salud a nivel nacional

de 176 899 individuos finlandeses. Encontraron asociaciones para genotipos homocigotos en un amplio espectro de fenotipos, incluidas asociaciones conocidas con distrofia retiniana y asociaciones novedosas con cataratas de inicio en adultos e infertilidad femenina. De las asociaciones de enfermedades recesivas que identificaron, 13 de 20 se habrían perdido por el modelo aditivo que se usa típicamente en los estudios de asociación de todo el genoma. Utilizaron estos resultados para encontrar muchas variantes mendelianas conocidas cuya herencia no puede describirse adecuadamente mediante una definición convencional de dominante o recesiva. En particular, encontraron variantes que se sabe que causan enfermedades con herencia recesiva con efectos fenotípicos heterocigotos significativos. Del mismo modo, encontraron variantes presuntamente benignas con efectos de enfermedad. Estos resultados muestran cómo los biobancos, particularmente en poblaciones fundadoras, pueden ampliar nuestra comprensión de los efectos de dosis complejas de las variantes mendelianas sobre la enfermedad.

Heyne, H.O., Karjalainen, J., Karczewski, K.J. et al. Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale. *Nature* 613, 519–525 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05420-7>.

Una década de CRISPR.

.....

En la década transcurrida desde la publicación de CRISPR-Cas9 como tecnología de edición del genoma, la caja de herramientas CRISPR y sus aplicaciones han cambiado profundamente la investigación biológica básica y aplicada. **Wang y Doudna** ahora revisan los orígenes y la utilidad de la edición del genoma basada en CRISPR, los éxitos y las limitaciones actuales de la tecnología, y dónde se necesita innovación e ingeniería. Los autores describen importantes avances en el desarrollo de la tecnología de edición del genoma CRISPR y hacen predicciones sobre hacia dónde se dirige el campo. También destacan ejemplos específicos en medicina y agricultura que muestran cómo CRISPR ya está afectando a la sociedad, con oportunidades emocionantes para el futuro.

Los campos de la biología molecular, la genética y la genómica se encuentran en una coyuntura crítica, un momento en la historia en el que una convergencia de conocimientos y métodos ha hecho técnicamente posible e increíblemente útil editar pares de bases específicas o segmentos de ADN en células y organismos vivos. El advenimiento de la edición del genoma de repetición palindrómica corta (CRISPR) agrupada regularmente interespaciada, junto con los avances en las capacidades informáticas y de imagen, ha iniciado una nueva era en la que no solo podemos diagnosticar enfermedades humanas e incluso predecir la susceptibilidad individual basada en la genética personal, sino también actuar sobre esa información. Del mismo modo, podemos identificar y alterar rápidamente los genes responsables de los rasgos de las plantas, transformando el ritmo de la investigación agrícola y el fitomejoramiento. Las aplicaciones de esta convergencia tecnológica son profundas y de gran alcance, y están sucediendo ahora. En la década transcurrida desde la publicación de

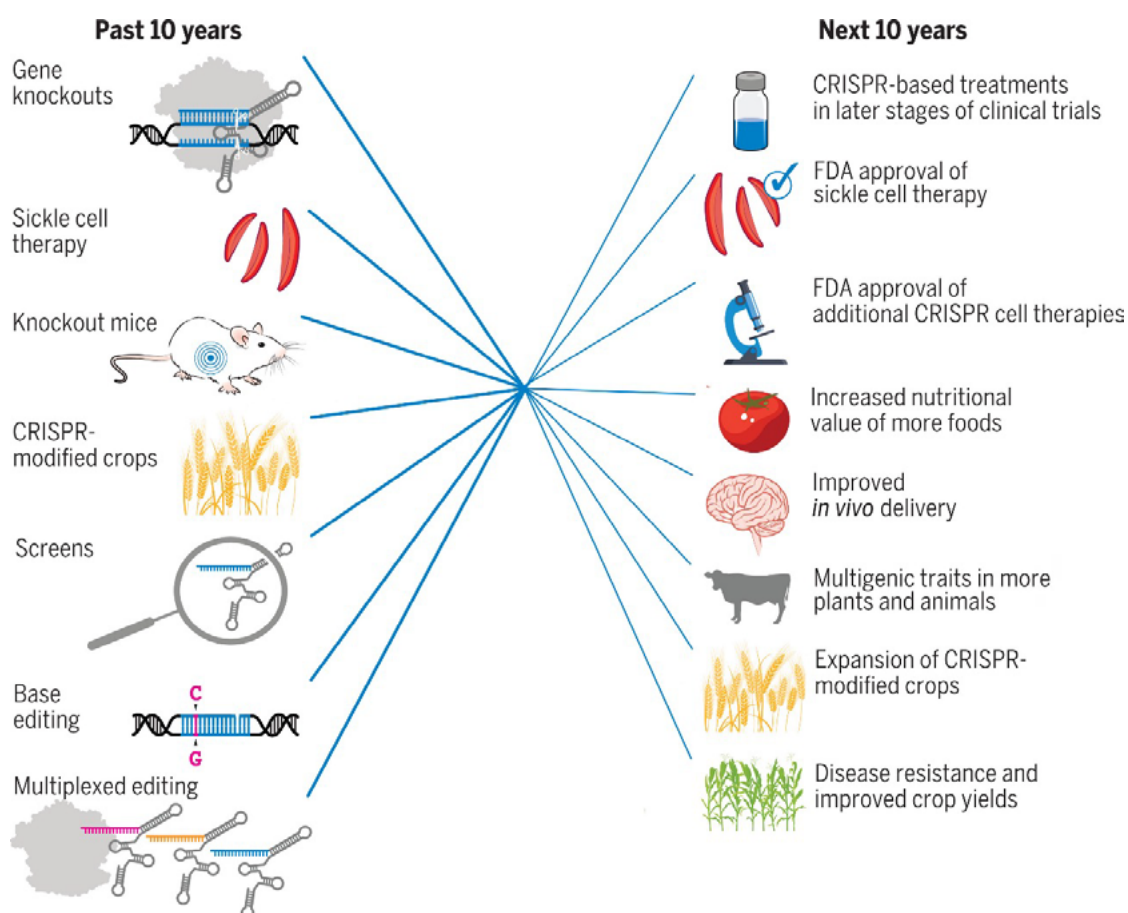
CRISPR-Cas9 como tecnología de edición del genoma, la caja de herramientas CRISPR y sus aplicaciones han cambiado profundamente la investigación biológica, afectando no solo a los pacientes con enfermedades genéticas, sino también a las prácticas y productos agrícolas. Como ejemplo específico del campo de la medicina genómica, se ha vuelto factible obtener una secuencia completa del genoma humano en menos de 24 horas, un avance asombroso considerando que la primera secuencia de este tipo tardó 5 años en generarse. En particular, diseñar y utilizar un potente editor del genoma CRISPR para obtener información clínicamente procesable de ese genoma, anteriormente un desafío casi intratable, ahora solo es cuestión de días.

La última década ha sido testigo del descubrimiento, la ingeniería y el despliegue de editores de genoma programados por ARN en muchas aplicaciones. Al aprovechar la actividad más fundamental de CRISPR-Cas9 para crear una interrupción genética dirigida en un gen o elemento regulador de genes, los científicos han construido plataformas exitosas para la creación rápida de ratones knockout y otros modelos animales, detección genética y edición multiplexada. Más allá de los knockouts tradicionales inducidos por CRISPR-Cas9, la edición de bases, una tecnología que utiliza Cas9 diseñados fusionados con enzimas que alteran la naturaleza química de las bases de ADN, también ha proporcionado una estrategia muy útil para generar mutaciones puntuales precisas y específicas del sitio. Durante la última década, los científicos han utilizado la tecnología CRISPR como una herramienta fácilmente adaptable para investigar la función biológica, diseccionar interacciones genéticas e informar estrategias para combatir enfermedades humanas y diseñar cultivos.

Los editores del genoma CRISPR ya se están implementando en medicina y agricultura, incluida una terapia basada en CRISPR para tratar la enfermedad de células falciformes, un tomate editado con CRISPR más nutritivo y un trigo editado con CRISPR de alto rendimiento y resistente a las enfermedades, para ilustrar los impactos actuales y futuros potenciales de CRISPR en la sociedad.

En la próxima década, la investigación y las aplicaciones de edición del genoma continuarán expandiéndose

y se cruzarán con los avances en tecnologías, como el aprendizaje automático, las imágenes de células vivas y la secuenciación. Una combinación de descubrimiento e ingeniería diversificará y refinará la caja de herramientas CRISPR para combatir los desafíos actuales y permitir aplicaciones más amplias tanto en investigación fundamental como aplicada. Al igual que durante el advenimiento de la edición del genoma CRISPR, una combinación de curiosidad científica y el deseo de beneficiar a la sociedad impulsará la próxima década de innovación en la tecnología CRISPR.



CRISPR: pasado, presente y futuro.

La última década de la tecnología CRISPR se ha centrado en la construcción de plataformas para generar knockouts genéticos, crear ratones knockout y otros modelos animales, cribado genético y edición multiplexada. Las aplicaciones de CRISPR en medicina y agricultura ya están comenzando y servirán como foco para la próxima década a medida que las demandas de la sociedad impulsen una mayor innovación en la tecnología CRISPR.

Joy Y. Wang et al. CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning. *Science*, 20 Jan 2023, Vol 379, Issue 6629, DOI: 10.1126/science.add8643.

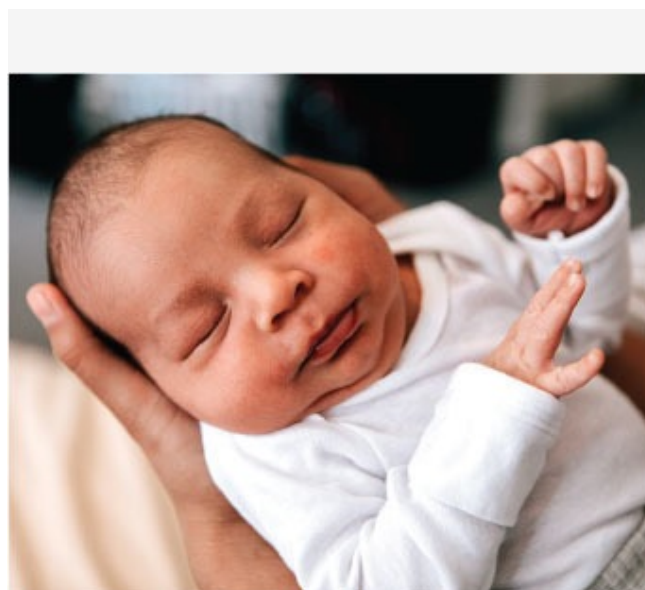
Proyectos de secuenciación en Reino Unido y Estados Unidos examinarán a 200.000 recién nacidos para detectar enfermedades genéticas.

.....
Jocelyn Kaiser reportó el 16 de diciembre en *Science* que la idea una vez futurista de secuenciar el ADN de cada niño recién nacido para detectar genes que podrían dar forma a su salud futura se está sometiendo a dos pruebas importantes. El Reino Unido anunció planes para secuenciar los genomas de 100 000 recién nacidos para unas 200 enfermedades genéticas raras a partir de este año. En la ciudad de Nueva York, un proyecto similar que ya está en marcha examinará a 100.000 bebés.

El objetivo es detectar enfermedades tratables que la evaluación estándar de recién nacidos no puede detectar. Si la secuenciación proporciona una advertencia temprana de un problema, el bebé podría recibir atención que evite la discapacidad permanente o incluso la muerte. Pero la secuenciación de los genomas completos de los recién nacidos plantea una serie de preguntas éticas, incluyendo quién tendrá acceso a los datos, y si preocupará innecesariamente a los padres al revelar genes que nunca pueden causar enfermedades graves. “Somos muy conscientes de la complejidad de las preguntas”, dice **Richard Scott**, director médico de *Genomics England*, la compañía financiada por el gobierno que dirige el proyecto del Reino Unido. Al mismo tiempo, dice, “hay una necesidad realmente apremiante” de detectar más enfermedades infantiles.

En muchos países, se examina una gota de sangre del talón de cada recién nacido, utilizando principalmente pruebas bioquímicas, para detectar hasta varias docenas de enfermedades genéticas. Van desde trastornos metabólicos que pueden tratarse con una dieta especial hasta enfermedades musculares que tienen tratamientos farmacológicos. La secuenciación del genoma completo, que es mucho más costosa, hasta \$1000, pero se está volviendo más barata, podría detectar muchos más trastornos, como afecciones de la tiroides que pueden causar daño cerebral.

El Programa de Genómica de Genomas Neonatales de *Genomics England*, de 129 millones de dólares, invitará a los futuros padres en Inglaterra que reciben



La secuenciación del genoma puede revelar si los recién nacidos portan alguna enfermedad genética.

atención a través del Servicio Nacional de Salud (NHS) a inscribirse a partir de finales de 2023. El objetivo es inscribir a 100 000 recién nacidos mayores de 2 años. Para evitar dar la alarma sobre variantes genéticas cuyo riesgo es incierto o que solo causan enfermedades en la edad adulta, los padres solo recibirán resultados de 200 enfermedades tratables causadas por variantes genéticas bien estudiadas que es casi seguro que causen síntomas antes de los 5 años. El proyecto espera detectar al menos 500 recién nacidos con enfermedades genéticas. Si tales pruebas se usaran en todo el Reino Unido, los investigadores estiman que encontrarían unos 3000 bebés por año con estas enfermedades.

El proyecto cuenta con apoyo público, pero algunos expertos argumentan que el dinero se gastaría mejor en expandir la detección estándar del Reino Unido, que ahora cubre solo nueve enfermedades. Otros dicen que el seguimiento de los resultados de la evaluación

gravará un NHS ya sobrecargado. “Parece que la economía es la gran pregunta sin respuesta”, dice la bioética **Josephine Johnston** del Centro Hastings.

El proyecto de la ciudad de Nueva York, lanzado en septiembre, está dirigido por la genetista de la Universidad de Columbia **Wendy Chung** y apoyado por dos empresas. El esfuerzo de 4 años secuenciará el ADN de 100 000 recién nacidos para aproximadamente 160 enfermedades tratables. Los padres pueden optar por agregar 100 trastornos del desarrollo neurológico que no se pueden curar, pero para los cuales la terapia del habla y física podría ayudar. Chung dice que su equipo consultó con “todas las voces que se me ocurrieron” para asegurarse de que el proyecto estuviera diseñado

éticamente. Hasta ahora, alrededor del 75% de las 600 parejas abordadas en los hospitales presbiterianos de Nueva York quieren inscribirse, y la mayoría opta por la lista de enfermedades más larga.

Ambos estudios, que también rastrearán la atención brindada a los bebés con problemas, tienen como objetivo ayudar a los formuladores de políticas a decidir si la secuenciación del recién nacido debe convertirse en rutina. El vasto alcance del servicio de salud del Reino Unido “nos da la fuerza real para hacer esas preguntas”, dice Scott. En los Estados Unidos, con su sistema de atención médica fracturado, tales respuestas pueden ser más difíciles de obtener, reconoce Chung.

Terapia génica de la epidermólisis bullosa.

.....

La epidermólisis ampullosa o bullosa distrófica es una afección cutánea debilitante asociada con una cicatrización deficiente de las heridas causada por una deficiencia en el gen del colágeno *COL7A1*. El resultado es ampollas, cicatrices y una variedad de complicaciones graves. Se están investigando posibles intervenciones para esta enfermedad, pero ninguna ha sido aprobada hasta la fecha. **Guide et al.** realizaron un ensayo doble ciego, intrapaciente, aleatorizado, controlado con placebo de una terapia génica tópica en 31 pacientes con epidermólisis ampullosa distrófica. El gen *COL7A1* se administró en un vector de herpesvirus defectuoso de replicación, que es lo suficientemente grande como para acomodar el gen objetivo y lo administra específicamente a la piel. Para cada paciente, el equipo médico seleccionó dos heridas similares para la comparación directa y demostró muchas más posibilidades de curación después de la terapia génica que después del tratamiento con placebo.

Guide et al. N. Engl. J. Med. 387, 2211 (2022).

Terapia Génica para Epilepsia.

• • • • •

La epilepsia es la predisposición a episodios espontáneos de aumentos sincrónicos en la actividad neuronal, llamados convulsiones. La propensión a las convulsiones se puede reducir con medicamentos anticonvulsivos. Pero muchos pacientes no responden, desarrollan efectos secundarios inaceptables o responden inicialmente, pero posteriormente desarrollan tolerancia. Un sistema de retroalimentación de circuito cerrado proporciona tratamiento transitorio a demanda en respuesta a un estímulo supraumbral y es una solución potencialmente poderosa para los problemas de resistencia a la medicación, efectos secundarios y tolerancia. **Qiu et al.** demuestran un sistema genético de retroalimentación de circuito cerrado en ratones que está diseñado para inhibir las neuronas que participan en la actividad convulsiva.

Los sistemas de retroalimentación de circuito cerrado clínicamente disponibles utilizan detectores de convulsiones electrográficas y electrodos intracraneales. No son capaces de inhibir las neuronas y sólo se pueden colocar en un número limitado de lugares. Qiu et al. adoptaron un enfoque diferente para la retroalimentación: inhibir temporalmente la actividad de todas las neuronas que participaron en la última convulsión. Para ello, desarrollaron una estrategia genética basada en el gen *Fos*, cuya expresión está regulada al alza por la actividad neuronal, incluidas las convulsiones.

La región promotora sensible a la actividad de *Fos* se utilizó para impulsar la expresión de un gen que codifica una proteína inhibidora, la subunidad del canal de potasio dependiente de voltaje (Kv1.1, que está codificada por *Kcna1*). Kv1.1 se abre por una despolarización moderada de la membrana citoplasmática. El canal abierto permite el flujo de salida de iones de potasio y la hiperpolarización

de la membrana, lo que reduce la generación de potencial de acción y la liberación de neurotransmisores por la neurona. Se utilizó un vector de virus adenoasociado (AAV) que codifica el promotor *Fos* y *Kcna1* para transfectar neuronas. Cuando la terapia génica se expresó en cultivos de neuronas de ratón que exhibían actividad sincrónica espontánea, las matrices de electrodos múltiples demostraron una reducción sustancial en la actividad de las neuronas individuales, así como una reducción de la activación sincrónica de las poblaciones de neuronas.

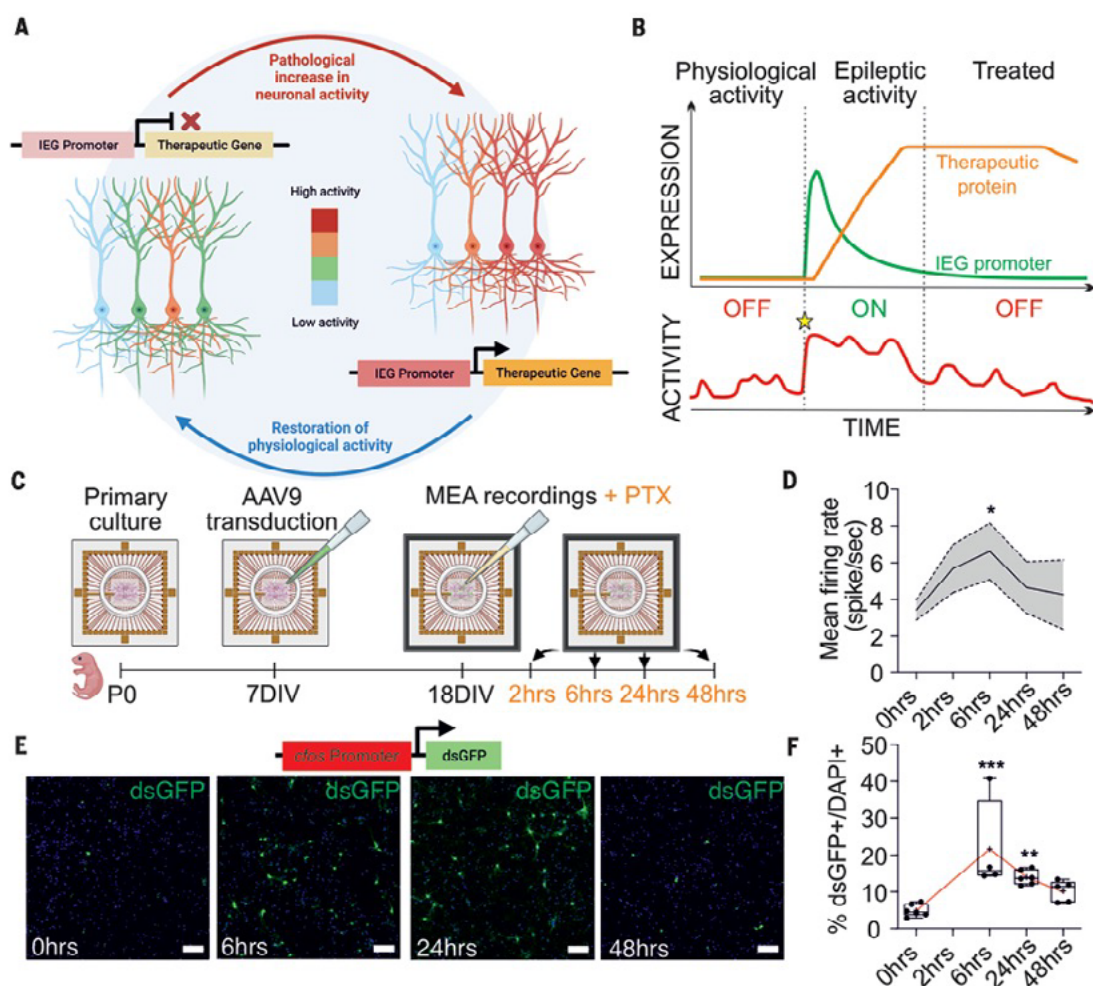
Para probar el sistema en el cerebro intacto, Qiu et al. inyectaron el vector AAV en el hipocampo del ratón, una región particularmente propensa a las convulsiones del cerebro que también es crítica para la formación de la memoria. Después de las convulsiones inducidas por el pentilentetrazol convulsivo, encontraron que el promotor *Fos* impulsaba la expresión de un gen reportero en todo el hipocampo, particularmente en las neuronas excitadoras. Esto fue afortunado porque la supresión de la actividad de las interneuronas inhibitorias podría haber promovido en lugar de suprimir las convulsiones. La expresión impulsada por *Fos* de Kv1.1 en el hipocampo redujo la gravedad de las convulsiones inducidas por el pentilentetrazol 24 horas después de una convulsión previa que había activado la expresión de Kv1.1. Las convulsiones no se suprimieron por completo, pero esto se espera: el tratamiento convulsivo sistémico afecta ampliamente a las neuronas en el cerebro, mientras que el tratamiento anticonvulsivo se limitó al hipocampo.

Usando condiciones que se aproximan más a la epilepsia humana, Qiu et al. inyectaron el ácido kaínico convulsivo en el hipocampo de ratones para hacerlos crónicamente epilépticos, es decir, sujetos a ataques espontáneos. Las convulsiones

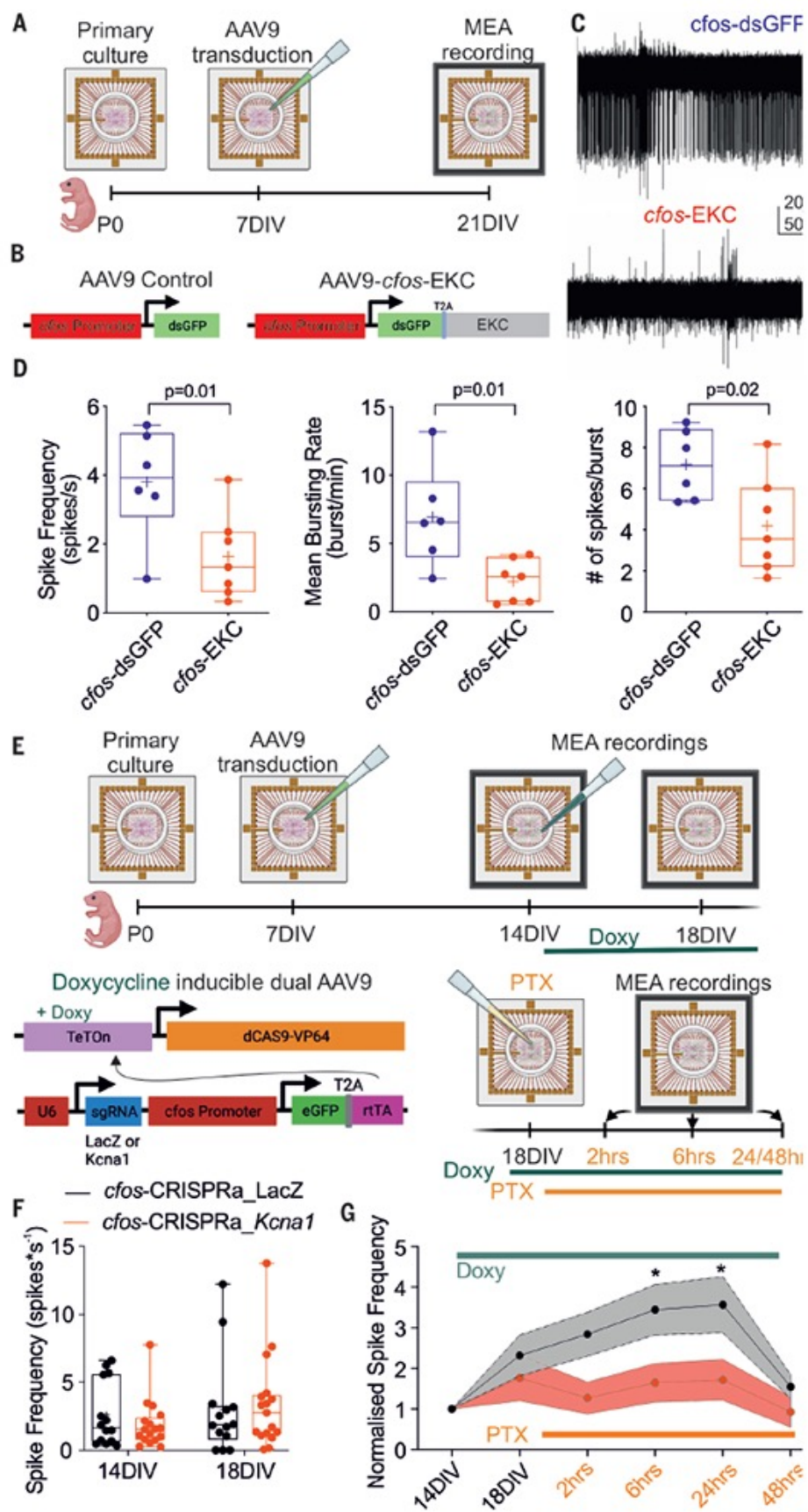
se identificaron mediante electroencefalografía de video (EEG) durante un período de observación basal de 2 semanas, luego los ratones se inyectaron en el hipocampo con la terapia del promotor AAV *Fos-Kcna1*. Después de 2 semanas para la expresión vectorial, se detectaron convulsiones durante otra grabación de video EEG de 2 semanas, y el número de convulsiones disminuyó significativamente.

Se podría esperar que la frecuencia de las convulsiones disminuyera porque la expresión transitoria de Kv1.1 inducida por las convulsiones aumentó el intervalo entre las convulsiones. Pero no era obvio que los intervalos aumentarían de

esta manera. La razón puede ser que la epilepsia también se caracteriza por frecuentes y breves ráfagas de actividad neuronal sincrónica que generan picos en el electroencefalograma. Estos picos fueron suficientes para impulsar la actividad de Fos en animales que no tenían convulsiones y, por lo tanto, se esperaba que también impulsaran la expresión de Kv1.1. Se cree que las poblaciones de neuronas que participan en picos y convulsiones se superponen considerablemente, aunque el alcance de esta superposición varía con el tiempo. La expresión de Kv1.1 impulsada por picos podría desvincular su expresión de las convulsiones, proporcionando una inhibición más consistente de las neuronas epilépticas.



Paradigma de terapia génica dependiente de la actividad.



La terapia génica dependiente de la actividad disminuye la actividad epileptiforme in vitro

El gen *Fos* se ha estudiado durante mucho tiempo como un modelo de cómo el cerebro aprende de la experiencia a través de la expresión génica alterada. Los hallazgos de Qiu et al. apoyan la idea de que la experiencia en forma de convulsiones activa fuertemente el promotor de *Fos*. Pero, ¿interferiría el promotor de *Fos* expresado exógenamente con el aprendizaje experiencial endógeno impulsado por *Fos*? Qiu et al. no encontraron evidencia de que la expresión de *Kv1.1* inducida por convulsiones interfiriera con el sistema *Fos* para el aprendizaje dependiente de la experiencia en ratones no epilépticos ni en ratones sometidos a una convulsión 24 horas antes (en quienes *Kv1.1* exógeno debe expresarse al máximo). Este hallazgo es alentador para la estrategia terapéutica propuesta. También proporciona una pista nueva, aunque algo críptica, sobre la naturaleza de la codificación de la memoria: el engrama de memoria no está influenciado por la supresión de la excitabilidad en el subconjunto de neuronas que expresan *Kv1.1* exógena.

¿Funcionaría este sistema en las neuronas humanas? Qiu et al. trataron cultivos de neuronas inducidas a partir de células madre humanas con la terapia génica con el promotor AAV *FOS-KCNA1*. Aunque estos cultivos no generaron convulsiones, los convulsivos aumentaron la actividad neuronal, lo que impulsó la expresión de *Kv1.1* mediada por *FOS* y, a su vez, disminuyó la actividad. Estos hallazgos indican que el sistema de retroalimentación promotor *FOS-KCNA1* está operativo en neuronas humanas. Queda por descubrir si el vector también se expresa selectivamente en las neuronas humanas excitadoras y si el sistema puede prevenir las convulsiones en el cerebro humano.

Los resultados de Qiu et al. describen una nueva estrategia sofisticada y localizable para la retroalimentación de circuito cerrado para controlar las convulsiones. El grupo ha estado mejorando constantemente esta estrategia, y muchos elementos del sistema actual son más atractivos que los sistemas de retroalimentación de bucle cerrado basados en hardware. Las mejoras bienvenidas incluirían las capacidades para ajustar el umbral y la duración de la expresión *Kv1.1*, codificar la expresión específica de la celda y proporcionar un mecanismo de apagado. También es importante averiguar más sobre qué neuronas necesitan ser inactivadas.

Y. Qiu et al., *Science* 378, 523 (2022).

L. A. Lau, K. J. Staley, K. P. Lillis, *Brain* 145, 531 (2022).

Kevin Staley. *Science* 10.1126/science.ade8836 (2022).

Posible sesgo en los estudios de asociación genética.

Los patrones de apareamiento a través de dos rasgos pueden inflar las estimaciones de superposición genética. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) identifican variantes genéticas asociadas con un rasgo. La mayoría de los rasgos están asociados con miles de variantes, y muchas variantes son pleiotrópicas, lo que significa que están asociadas con múltiples rasgos. La pleiotropía generalizada hace que no sea práctico evaluar la superposición genética entre dos rasgos contando las variantes compartidas. Por ejemplo, rasgos como la depresión mayor y la ansiedad probablemente estén asociados con un conjunto compartido de miles de variantes. La correlación genética (r_g) estimada a partir de GWAS de un par de rasgos se interpreta típicamente como una medida general de superposición genética, proporcionando una métrica útil para cuantificar la biología compartida entre rasgos. **Border et al.** informan sobre hallazgos empíricos y basados en la simulación que desafían esta interpretación. Border et al. investigan el efecto sobre r_g del apareamiento selectivo de rasgos cruzados (xAM), que ocurre cuando los individuos obtienen puntajes altos para el rasgo Y se aparean con parejas que obtienen puntajes altos (o bajos) para un rasgo separado, Z. El nivel de xAM variará dependiendo del par de rasgos que se consideren y se cuantifica en su estudio utilizando correlaciones de rasgos cruzados entre los cónyuges. Muestran que xAM puede aumentar r_g de dos maneras. Demuestran que xAM aumentará r_g debido a que las variantes genéticas para el rasgo Y se coheredan con las variantes para el rasgo Z (y viceversa). Este primer efecto potencial de xAM en las estimaciones de r_g se ha entendido durante décadas como una advertencia interpretativa en estudios basados en la familia, aunque quizás no se discuta ampliamente. Los autores señalan que este primer efecto de xAM no causa un sesgo real en las estimaciones de r_g porque las puntuaciones poligénicas, el conjunto acumulativo de variantes genéticas que afectan a cada rasgo, están legítimamente correlacionadas. Esto es a pesar de que no hay variantes genéticas pleiotrópicas que afecten a ambos rasgos. Si este fuera el único problema, la interpretación de r_g como estrictamente un índice

de biología compartida requeriría una actualización, pero r_g seguiría siendo una métrica valiosa con implicaciones etiológicas y clínicas para comprender el riesgo del rasgo Y dado el rasgo Z.

El segundo efecto que xAM tiene sobre r_g es potencialmente más problemático. Los métodos comúnmente utilizados para estimar r_g , como la regresión de puntuación de desequilibrio de ligamiento (LD) (5), la regresión de Haseman-Elston y la máxima verosimilitud genómica residual (REML), asumen que no existe una correlación de largo alcance entre las variantes causales. Border et al. encuentran que xAM viola esta suposición al inducir correlaciones de largo alcance entre variantes causales que son en promedio positivas o negativas (es decir, consistentes con signos). Esto causa un sesgo al alza en las estimaciones r_g después de una sola generación de xAM. A diferencia del primer caso, donde solo cambiaría la interpretación de r_g , este segundo problema causa un sesgo en el verdadero sentido del término: la inflación de r_g es un artefacto estadístico que distorsiona la correlación entre las puntuaciones poligénicas. Algo tranquilizador: el primer efecto de xAM en r_g será típicamente mayor que la influencia del segundo efecto, particularmente cuando se usa REML genómica.

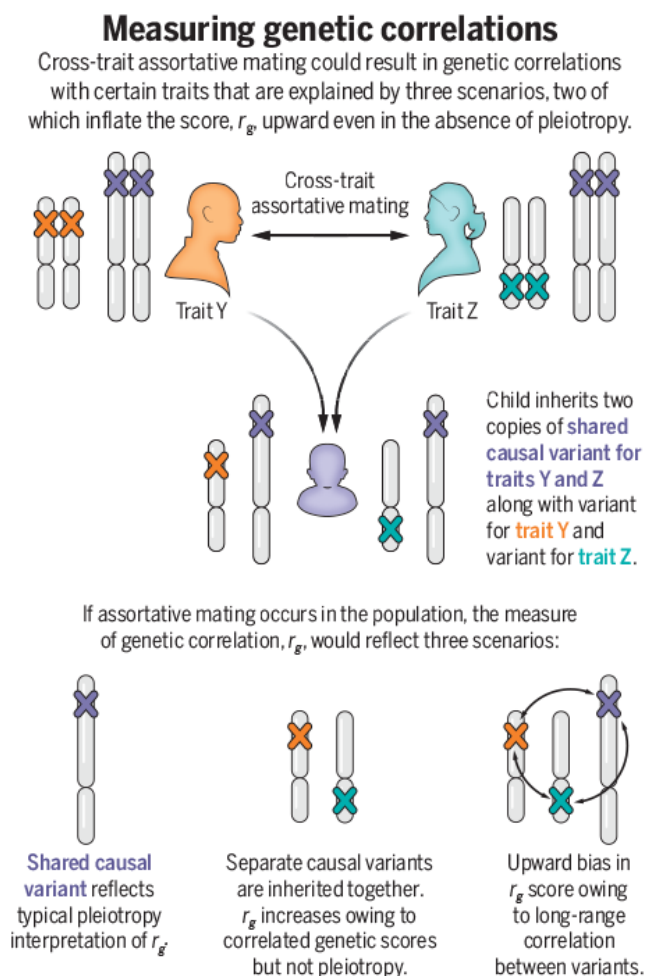
En el peor de los casos, xAM para dos rasgos sin variantes causales superpuestas producirá estimaciones r_g que no se deben a la pleiotropía y están sesgadas hacia arriba. Border et al. utilizan los resultados de la simulación y las estimaciones empíricas de correlación r_g y cross-mate, cross-trait para mostrar que, por ejemplo, las estimaciones r_g entre el trastorno por consumo de alcohol-esquizofrenia o el logro educativo de altura pueden caer en este peor escenario. Sin embargo, para otros pares de rasgos, las estimaciones r_g son demasiado altas en relación con los niveles estimados de xAM para reflejar de manera realista un subproducto de xAM solo. Dentro de los fenotipos psiquiátricos, estos pares de rasgos con grandes estimaciones r_g incluyen trastorno bipolar-esquizofrenia y trastorno depresivo mayor-ansiedad. Además, es probable que las estimaciones de r_g entre

rasgos que muestran poca o ninguna xAM, como ciertas enfermedades o trastornos de aparición tardía, reflejen pleiotropía. Incluso para los rasgos que muestran evidencia de xAM, r_g típicamente reflejará alguna combinación de tres contribuciones alternativas: pleiotropía, puntuaciones poligénicas correlacionadas no debidas a pleiotropía y sesgo debido a la correlación de largo alcance. Por lo tanto, los hallazgos de Border et al. no deben interpretarse como que implican que las estimaciones r_g no están relacionadas en absoluto con la pleiotropía.

Sus resultados para los rasgos de casos y controles, que comparan a los individuos con un trastorno (un caso) con aquellos que no tienen el trastorno (un control), también deben interpretarse con precaución. Como es estándar, Border et al. cuantifican xAM entre rasgos de casos y controles utilizando correlaciones tetracóricas, que estiman la correlación entre las puntuaciones de riesgo continuo que se supone que subyacen a dos trastornos. Debido a que los patrones de xAM en todos los niveles de riesgo genético afectan a r_g , este enfoque asume que el mismo grado de xAM inferido de los patrones de apareamiento para casos con riesgo extremo se mantiene en todos los niveles de riesgo, incluso para parejas que están “por debajo del umbral” para un trastorno. Sin embargo, el aumento del apareamiento entre individuos que reciben un diagnóstico puede ocurrir por razones, como una mayor probabilidad de encontrarse con una pareja en un entorno clínico, que no tienen relación con el apareamiento que ocurre entre individuos con riesgo subumbral. Por lo tanto, las correlaciones tetracóricas entre trastornos, y quizás especialmente entre trastornos psiquiátricos, pueden exagerar la influencia de xAM en las estimaciones r_g .

Los hallazgos de Border et al. dejan en claro que es necesario desarrollar y probar modelos más realistas de por qué las parejas se correlacionan dentro y entre múltiples rasgos. Puede ser que xAM ocurra solo en unos pocos rasgos de importancia central para el apareamiento y que la mayoría de las otras correlaciones de pareja sean consecuencias de las correlaciones fenotípicas y genéticas entre esos rasgos centrales y los rasgos que realmente se miden (AM indirecta). También es posible que algunas estimaciones de xAM se deban a que los compañeros se vuelven más similares con el tiempo (convergencia). El surgido también puede reflejar la homogamia social, que ocurre cuando la elección de pareja se basa en componentes ambientales del rasgo que no se deben a la genética. Esto podría ocurrir, por ejemplo, si las parejas se eligen sobre la base de creencias religiosas y la religión se debe al medio ambiente y afecta los rasgos que se estudian. No se espera que la convergencia y la homogamia social afecten las estimaciones r_g . Derivar modelos más completos de los mecanismos a través de los cuales se manifiestan los niveles observados de xAM será importante para obtener una mejor comprensión de los efectos posteriores sobre r_g .

Border et al. demuestran que es probable que xAM sea generalizado y afecte a muchas estimaciones r_g hasta cierto punto. Este sesgo se trasladará inherentemente a los resultados de cualquier método que utilice correlaciones genéticas como entrada, como la aleatorización mendeliana o el modelado de ecuaciones estructurales genómicas. Por lo tanto, la genética de rasgos complejos ignora estos problemas a su propio riesgo. Estos problemas pueden abordarse mediante un mayor cuidado en la interpretación de r_g , así como mediante el desarrollo de métodos que puedan desentrañar las diversas contribuciones a las estimaciones de r_g .



Andrew D. Grotzinger and Matthew C. Keller. Potential bias in genetic correlations. Mating patterns across two traits can inflate estimates of genetic overlap. *Science*, 17 Nov 2022, Vol 378, Issue 6621, pp. 709-710, DOI: 10.1126/science.ade8002.

Richard Border et al. Cross-trait assortative mating is widespread and inflates genetic correlation estimates. *Science*, 17 Nov 2022, Vol 378, Issue 6621, pp. 754-761,

DOI: 10.1126/science.abo2059.

El genoma humano contiene genes virales.

• • • • •

El genoma humano contiene un gen de envoltura viral domesticado con actividad antiviral. La secuenciación del genoma humano produjo el sorprendente hallazgo de que los retrovirus endógenos (ERVs) y otros parásitos genómicos dominan el código genético. Quizás más sorprendente fue el descubrimiento de que este ADN “basura” no solo contiene las cicatrices de millones de años de coevolución (en curso) de genomas y elementos transponibles. En cambio, el genoma humano contiene numerosos genes y secuencias reguladoras que alguna vez fueron parte de la replicación de elementos transponibles, particularmente ERV, pero que han sido “domesticados” por el genoma del huésped, una vez viral, ahora humano. Se sabe menos sobre el coste de usar parte del genoma de un virus para ejecutar funciones orgánicas críticas. **Frank et al.** han descubierto cientos de genes de envoltura retroviral transcritos que están preparados para la cooptación. Demuestran que un gen de envoltura domesticado llamado *Suppressyn* restringe las infecciones virales cuando se expresa en trofoblastos de la placenta humana, un tejido donde otro gen de envoltura domesticado promueve la fusión de células necesarias para la función placentaria.

Los elementos transponibles son secuencias de ADN que codifican toda la información que necesitan para replicarse dentro del entorno del genoma de su huésped. Una clase de elementos transponibles, los ERVs, provienen de retrovirus que infectaron las células de la línea germinal y quedaron “atrapados” dentro del genoma del huésped. Estos parásitos unidos al genoma codifican unas pocas proteínas, pero deben robar recursos celulares para completar su replicación dentro de la línea germinal y su paso a la descendencia de su huésped. Los ERVs replicantes imponen una carga en el genoma del huésped porque pueden ser mutágenos potentes. Sin embargo, estos parásitos traen tanto desafíos como oportunidades. La replicación del ERV crea abundantes secuencias nuevas de ADN, un conjunto de materias primas que podrían, por casualidad, beneficiar al huésped afectado. De hecho, las domesticaciones de estas secuencias han contribuido a aspectos fundamentales de la biología de los organismos. Por ejemplo, la recombinación V(D)J de genes de inmunoglobulina en vertebrados con mandíbula se lleva a cabo mediante los genes activadores de recombinación 1 (*RAG1*) y *RAG2*, que fueron domesticados a partir de un transposón similar a RAG. Además, la expresión coordinada de genes inmunes en primates utiliza potenciadores sensibles al interferón que fueron domesticados de la familia MER41 de ERV. Incluso el reordenamiento genómico programado en ciliados requiere genes de transposasa que se domestican a partir de transposones *piggyBac*.

En una innovación clave dentro de los mamíferos, la domesticación de un gen de envoltura viral hace más de 100 millones de años creó el gen *Syncytin*, que se convirtió en una parte esencial de la aparición de la placenta. El primer gen *Syncytin* probablemente fue domesticado en el último ancestro común de

los mamíferos placentarios de un ERV que utilizó la proteína de la envoltura codificada para la fusión y la entrada en las células huésped. Ahora cooptada, esta actividad fusogénica media la formación del sincitio multinucleado de la placenta (el sincitiotrofoblasto), una barrera esencial que permite la transferencia de nutrientes de la sangre materna a la sangre fetal al tiempo que impide el paso de virus al feto. Esta innovación evolutiva puede haber sido clave para la emergencia, diversificación y éxito de los mamíferos placentarios. Sin embargo, la domesticación de herramientas creadas por patógenos virales tiene un coste inevitable.

El estudio de Frank et al. aborda las consecuencias de esta cooptación. El receptor 2 del transportador preferido por la alanina, serina y cisteína (ASCT2), que se une al primate sincitina-1, debe ser expresado por los trofoblastos para permitir la fusión celular y la formación del sincitiotrofoblasto. Sin embargo, los virus que usan genes de envoltura similares a la sincitina-1 aún pueden reconocer y unirse a ASCT2. Por lo tanto, la fusión celular mediada por sincitina-1 crea una vulnerabilidad ineludible de las células del sincitiotrofoblasto placentario a los virus trópicos ASCT2, como el retrovirus simio y otros retrovirus RDR (RD114/simio tipo D). Estos virus tienen diversos orígenes evolutivos, pero están unidos por sus genes homólogos de envoltura de unión a ASCT2.

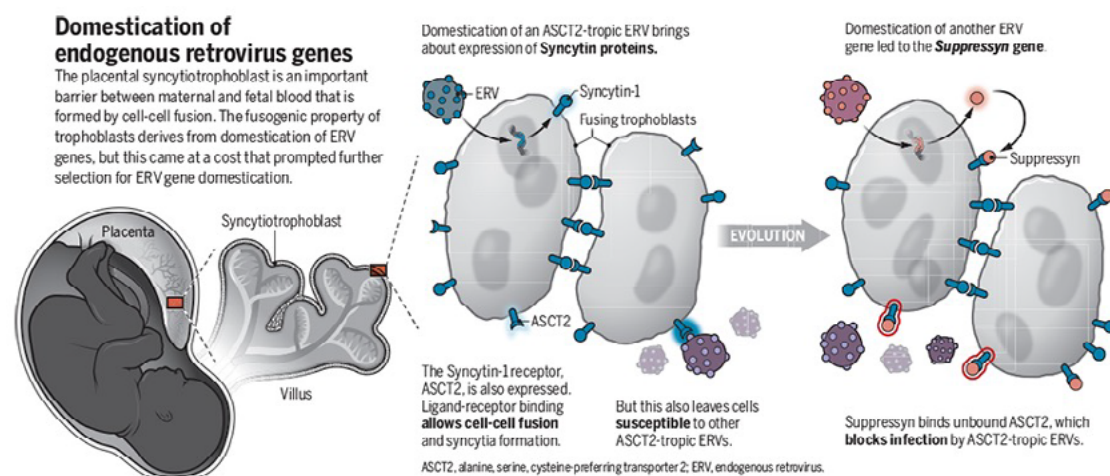
En varias especies de mamíferos no humanos, los genes domesticados de la envoltura viral restringen la unión y entrada del virus al ocupar proteínas del huésped que actúan como receptores virales. Este precedente sugirió que una proteína que ocupa ASCT2 podría bloquear de manera similar la entrada del virus al interferir con las proteínas de la envoltura expresadas por los retrovirus RDR. Frank et al. examinaron computacionalmente el genoma humano para identificar más de 1500 marcos de lectura abiertos (ORF, que son tramos de secuencia de ADN unidos por un codón de inicio y parada) que podrían codificar proteínas de la envoltura viral, mucho más de lo que se apreciaba anteriormente. Sorprendentemente, muchos de estos supuestos genes de envoltura derivados de virus exhiben transcripción específica de tejido. Un ORF de su pantalla es un gen de envoltura retroviral domesticado llamado *Suppressyn*. La proteína codificada carece de un dominio transmembrana y regula la actividad de fusión de la sincitina-1 en los sincitiotrofoblastos ocupando el receptor ASCT2. Frank et al. muestran que *Suppressyn* se expresa a lo largo del desarrollo embrionario humano, en contraste con muchos genes embrionarios que se transcriben en ventanas específicas de desarrollo. Esta regulación sugiere que la sincitina-1 juega un papel vital en una función celular que es distinta del desarrollo *per se*, pero esencial en el desarrollo de embriones: la defensa antiviral.

Experimentos posteriores en una línea celular de trofoblasto humano sugieren que *Suppressyn* es un factor de restricción que se requiere para la resistencia completa a la infección por retrovirus RD114 y que la resistencia es específica de los virus con envolturas RDR. Buscando ubicar los orígenes de esta actividad antiviral, Frank et al. muestran que la actividad antiviral de *Suppressyn* probablemente nació hace más de 60 millones de años en el ancestro común de los homínidos y los monos del Viejo Mundo. En general, este trabajo demuestra un gen de envoltura viral expresado endógenamente que restringe la replicación viral en humanos.

El estudio de Frank et al. expone la naturaleza aleatoria y a veces limitada de la selección natural en la compleja interacción de los genomas con virus y elementos transponibles. Inevitablemente, la domesticación sucederá, pero (como la mayoría de las cosas en la vida) viene con compensaciones que imponen restricciones adicionales en el futuro. Estas nuevas presiones pueden seleccionar aún más capas de complejidad genómica. La domesticación de la sincitina para permitir la formación de sincitiotrofoblastos bloquea la necesidad de expresión de su receptor por los trofoblastos y crea una susceptibilidad a los virus que usan ASCT2 para infectar las células. Las consecuencias de esta trampa de trinquete de la expresión obligatoria de ASCT2 podrían abordarse

agregando más componentes al sistema. Por ejemplo, a lo largo de la evolución de los mamíferos, nuevos genes de la envoltura viral han sido domesticados numerosas veces para duplicar o incluso reemplazar los genes fusogénicos similares a la sincitina de un genoma. En algunos casos, la nueva sincitina utiliza un nuevo receptor, tal vez ganando resistencia a los virus que se unen al receptor de sincitina más antiguo. Los datos de este estudio sugieren que los mamíferos también han empleado una puerta giratoria de proteínas de envoltura *Suppressyn*-like para bloquear la unión de los virus a ASCT2, ampliando la lista de formas en que los genomas de mamíferos lidian con las consecuencias del uso de genes virales robados para llevar a cabo funciones esenciales de desarrollo.

Casi todos los mamíferos conservan al menos una copia de *Syncytin*. Por lo tanto, se predeciría que la mayoría de los genomas de mamíferos codificarían inhibidores de virus que usan ASCT2 para la entrada celular. Estos genes antivirales podrían estar ocultos entre la gran cantidad de genes de envoltura viral domesticados en cada genoma. Incluso dentro de los humanos, *Suppressyn* fue uno de los muchos genes de envoltura viral que contienen ORF y transcritos identificados por Frank et al. Factores de restricción adicionales, reguladores y materias primas preparadas para la domesticación aún pueden estar escondidos entre las numerosas secuencias de envolturas virales inexploradas en los genomas de mamíferos.



Ricky Padilla Del Valle and Richard N. McLaughlin Jr. 10.1126/science.ade4942.

J. A. Frank, M. Singh, C. Feschotte, Science 378, 422 (2022).

7 EPIGENÉTICA

La desmetilación activa del ADN daña al ácido desoxirribonucleico (ADN).

.....
Isaac F. López-Moyado y Anjana Rao, de la *Division of Signaling and Gene Expression, La Jolla Institute for Immunology*, La Jolla, California, y del *Sanford Consortium for Regenerative Medicine*, La Jolla, reportan en *Science* del 2 de diciembre que la desmetilación activa del ADN mantiene la actividad potenciadora en las células no proliferantes, pero puede dañar el ADN.

En los genomas de mamíferos, los residuos de citosina pueden modificarse covalentemente mediante la adición de un grupo metilo. Los niveles de metilación del ADN en las regiones reguladoras de genes cambian a medida que las células responden a los estímulos, pero se desconoce si esto es una causa o consecuencia de los cambios en la expresión génica. **Wang et al.** muestran que la desmetilación activa del ADN es necesaria para la activación del potenciador y la especificación del linaje en neuronas post-mitóticas y macrófagos.

La desmetilación del ADN implica la oxidación de la 5-metilcitosina (5mC) por las **dioxigenasas de metilcitosina de translocación dioxigenasa de diez once (TET)**. La mayoría de las investigaciones de desmetilación han examinado células proliferantes, en las que las metilcitosinas oxidadas 5-hidroximetilcitosina (5hmC), 5-formilcitosina (5fC) y 5-carboxilcitosina (5caC) facilitan la desmetilación del ADN “pasivo” dependiente de la replicación. Las hebras de ADN hemimodificadas que contienen estas bases son poco reconocidas por la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) y, por lo tanto, la metilación se pierde progresivamente. Un proceso diferente de desmetilación del ADN “activo” (independiente de la replicación) implica la ADN glicosilasa (TDG), que elimina los desajustes T:G, pero también extirpa las metilcitosinas oxidadas 5fC y 5caC cuando normalmente están emparejadas con G.

En las células post-mitóticas, como las neuronas completamente diferenciadas, la desmetilación del ADN es independiente de la replicación. Las células neuronales tienen altos niveles de 5hmC, y las neuronas post-mitóticas de ratón Purkinje requieren proteínas TET y metilcitosinas oxidadas para la desmetilación del

ADN de regiones reguladoras de genes seleccionadas. Además, en las neuronas primarias y en las “iNeuronas” derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSC), las regiones que regulan la expresión génica, como los potenciadores, acumulan roturas de ADN monocatenario (SSB). Estas SSB ocurrieron principalmente en los residuos de metilcitosina en los que TET estaba activo. Wang et al. investigaron si la escisión de 5fC y 5caC mediada por TET-TDG podría ser la fuente de estas SSB.

Las SSB resultantes de la escisión de 5fC y 5caC pueden repararse mediante dos procesos distintos de reparación por escisión de bases (BER): reparación de parche corto por ADN polimerasa β (Pol β), que reemplaza el único nucleótido faltante con C no modificado; y reparación de parche largo, en la que Pol α y Pol δ sintetizan de 2 a 30 nucleótidos utilizando la hebra no dañada como plantilla. Wang et al. demostraron que las iNeuronas deficientes para TDG acumulan muchas menos SSB que las iNeuronas con TDG activo. Las SSBs fueron dependientes de TDG de manera similar en “iMacrófagos” de ratón reprogramados a partir de células precursoras B (células pre-B), aunque se necesitaron diferentes estrategias porque las iNeuronas usan preferentemente BER de parche largo, mientras que los iMacrófagos usan casi exclusivamente BER de parche corto. Esto indica que las SSB en los potenciadores son causadas por TDG.

Debido a que la actividad altamente coordinada de la maquinaria TET-TDG-BER repara rápidamente cualquier SSB que surja durante la desmetilación activa del ADN, Wang et al. utilizaron una mezcla de didesoxinucleósidos que terminan en cadena para detectar de manera óptima las SSB asociadas con la desmetilación activa del ADN en **iNeurons e iMacrophages**. Análogos de nucleósidos similares, como la arabinosilcitosina (Ara-C, también llamada citarabina), se usan comúnmente como quimioterápicos anticancerosos para inhibir la replicación del ADN. Cuando se usan en dosis altas, estos medicamentos pueden tener efectos secundarios neurotóxicos. Wang et al. probaron la hipótesis de que las SSB producidas por la desmetilación activa

del ADN facilitarían la adición de análogos de citidina como Ara-C, que se incorporarían en lugar de citosinas durante el BER de parche largo y, por lo tanto, inducirían daño al ADN en los potenciadores. De hecho, Wang et al. encontraron que el tratamiento de iNeurons con Ara-C en cultivo desencadenó una respuesta robusta de daño en el ADN y resultó en la muerte celular, pero notablemente solo cuando TDG estaba presente en estas células. Estos resultados demuestran que TDG puede hacer que las células sean susceptibles a un mayor daño en el ADN en presencia de análogos de nucleósidos, y llaman la atención sobre el potencial de los inhibidores de TDG para prevenir la muerte celular neuronal asociada con la quimioterapia.

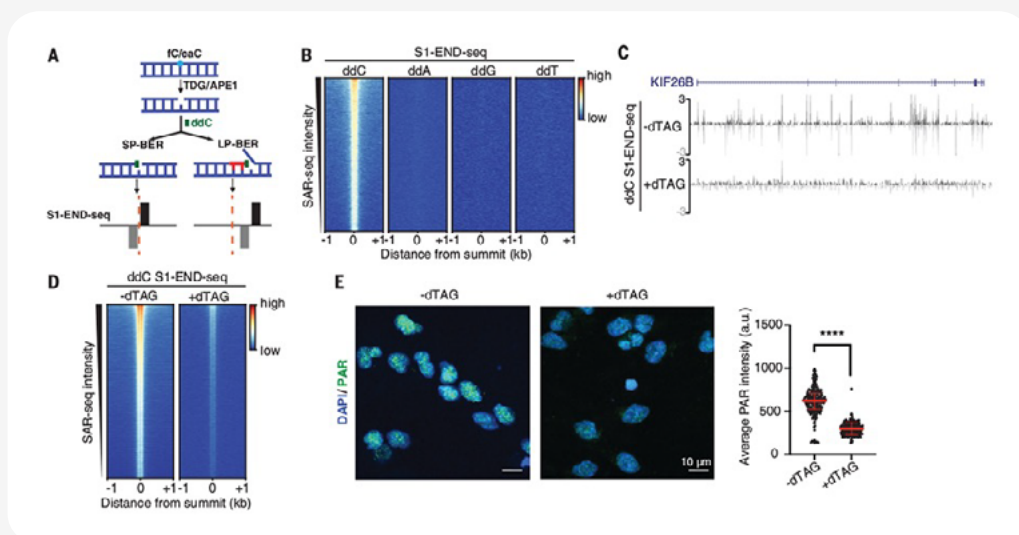
Aunque el estudio de Wang et al. establece el papel de TDG en la generación de SSB, la importancia de la desmetilación activa del ADN en la promoción de la función potenciadora es menos clara. Las consecuencias transcripcionales de la deficiencia de TDG parecen ser específicas del tipo celular y del contexto. TDG es esencial para reprogramar fibroblastos embrionarios del ratón a iPSCs, y la deficiencia de TDG de la línea germinal da como resultado la letalidad embrionaria de ratón. Pero la deficiencia de TDG tiene poco efecto sobre la desmetilación del genoma paterno en cigotos de ratón, y los ratones adultos con delección condicional de *Tdg* en todos los tejidos muestran diferenciación normal de células T y hematopoyesis. Wang et al. demostraron que TDG afecta solo a un subconjunto de funciones de iMacrófagos: TDG no era necesario para la reprogramación de pre-B a iMacrófagos, pero era necesario para la actividad potenciadora y el consiguiente aumento de la expresión de genes involucrados en la función de iMacrófagos, incluido *CSF1R* (receptor del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos) y el superpotenciador *FIRE* (elemento regulador intrónico *fms*), que controla la expresión de *CSF1R*. Además, los iMacrófagos en los que se eliminó TDG no pudieron fagocitar bacterias, lo que

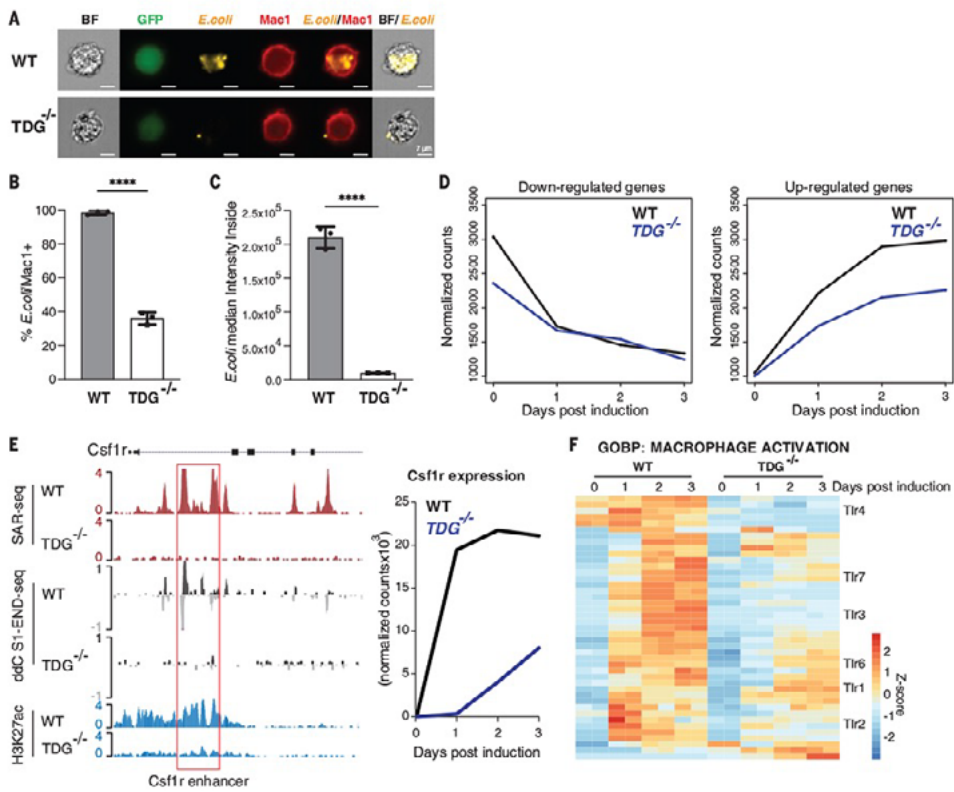
sugiere que los potenciadores necesarios para este proceso normalmente son desmetilados por TDG. Presumiblemente, los potenciadores sensibles al agotamiento de TDG contienen dinucleótidos CpG que, si se metilan, interferirían con la unión de factores de transcripción clave necesarios para la función potenciadora.

El estudio de Wang et al. refuerza la idea de que la desmetilación del ADN derivada de la actividad TET-TDG puede ser esencial para la función potenciadora en células no proliferantes. Este también puede ser el caso en otros tipos de células porque en cada tipo de célula estudiado, los potenciadores más activos son también los más enriquecidos con 5hmC.

Además, el estudio establece que la actividad de TDG puede ser una fuente de interrupciones programadas (SSB) en la célula. Aunque la maquinaria activa de desmetilación del ADN es bastante eficiente, las SSB pueden representar una amenaza para las células cuando se reparan mal, por ejemplo, en presencia de Ara-C. También es posible que los altos niveles de síntesis de reparación del ADN a través de BER de parche largo hagan que las neuronas de larga vida sean susceptibles a la mutagénesis, y este mecanismo puede explicar por qué las mutaciones en los genes que codifican las enzimas de reparación de SSB son comunes en varias enfermedades neurodegenerativas. De hecho, la secuenciación reciente de neuronas humanas de una sola célula reveló un aumento dependiente de la edad en mutaciones enriquecidas en puntos calientes de reparación del ADN asociados con potenciadores, lo que implica que la actividad de TDG podría estar involucrada. Los estudios futuros deben establecer cómo la actividad de TET-TDG, la desmetilación activa del ADN y las SSB asociadas en los potenciadores afectan la función neuronal durante el desarrollo, el envejecimiento y la aparición de enfermedades neurológicas.

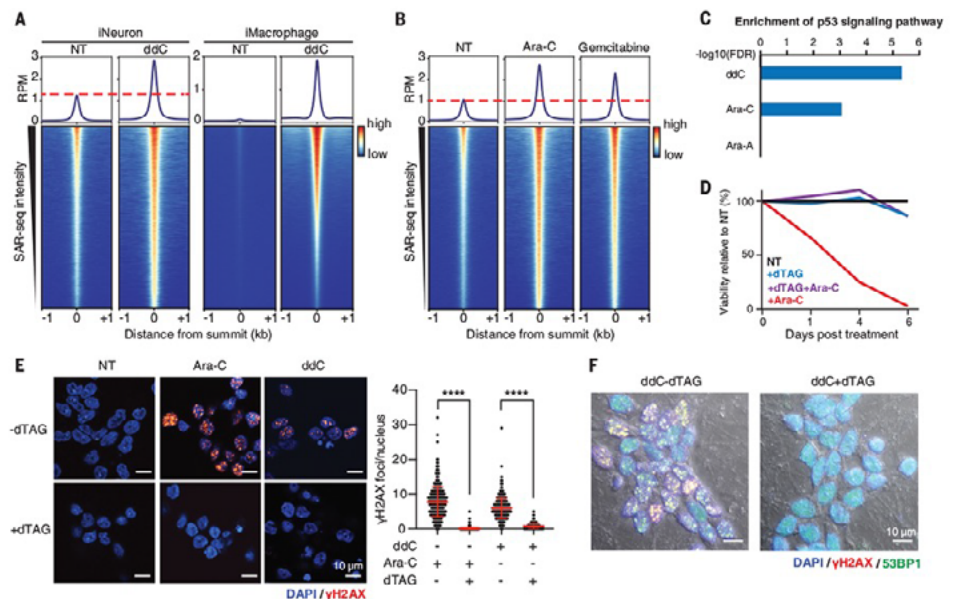
Las roturas de una sola hebra en los potenciadores neuronales dependen de TDG.





La desmetilación activa del ADN contribuye a la identidad de las células iM.

Los metabolitos anti-C mejoran la síntesis de reparación y desencadenan la respuesta al daño del ADN.



Wang D et al., Science 378, 983 (2022).

La arquitectura del exón controla la supresión del ARNm m6A y la expresión génica.

• • • • •

La N6-metiladenosina (m6A) es la modificación más abundante del ARNm y desempeña un papel crucial en diversos procesos fisiológicos. Utilizando un ensayo paralelo masivo para m6A (MPm6A), **P. Cody He** y colegas de los departamentos de Química, Bioquímica y Biología Molecular y del *Howard Hughes Medical Institute* de la Universidad de Chicago, en Illinois,

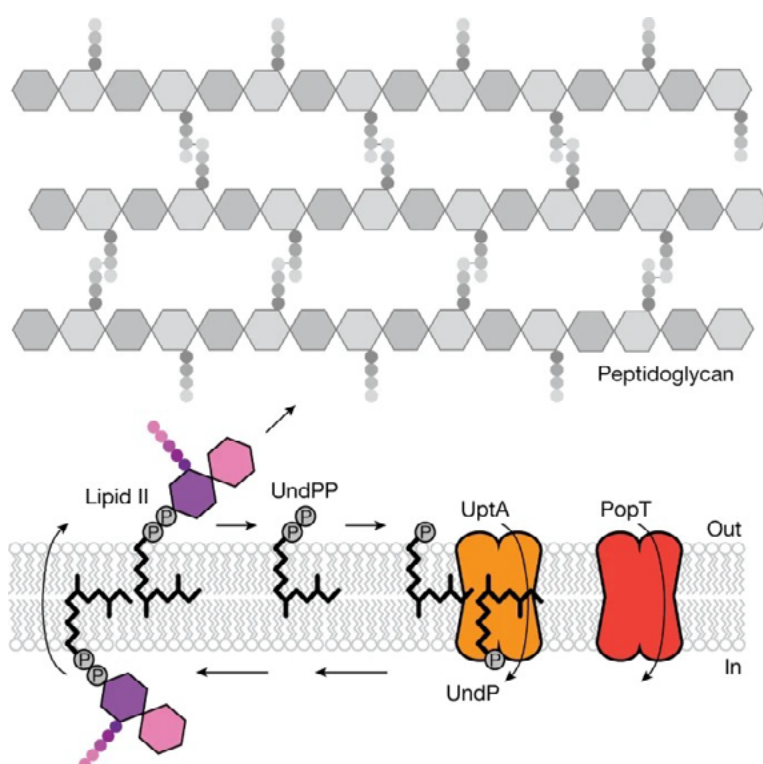
descubrieron que la especificidad de m6A está regulada globalmente por “supresores” que evitan la deposición de m6A en regiones del transcriptoma no metilado. Identificaron los complejos de unión exónica (EJC) como supresores m6A que protegen el ARN proximal de unión exónica dentro de las secuencias codificantes de la metilación y regulan la estabilidad del ARNm a través de la supresión m6A. La supresión de m6A por EJC subyace a múltiples características globales de la especificidad m6A del ARNm, con el rango local de protección EJC suficiente para suprimir la deposición de m6A en exones internos de longitud media, pero no en exones internos y terminales largos. Los sitios de metilación suprimidos por EJC se colocan con los sitios de empalme suprimidos por EJC, lo que sugiere que la arquitectura del exón determina ampliamente la accesibilidad del ARNm local a los complejos reguladores.

P. Cody He et al. Exon architecture controls mRNA m6A suppression and gene expression. *Science*, 27 Jan 2023, DOI: 10.1126/science.abj9090.

8 FARMACOGENÓMICA

Nuevas familias de Genes Transportadores.

El peptidoglicano y casi todos los glicopolímeros de superficie en bacterias están contruidos en el citoplasma del transportador lipídico undecaprenil fosfato (UndP). Estos precursores vinculados a UndP se transportan a través de la membrana y se polimerizan o se transfieren directamente a polímeros de superficie, lípidos o proteínas. UndP se voltea para regenerar el conjunto de UndP orientado citoplasmático. La identidad de la flippase que cataliza el transporte ha permanecido desconocida. **Ian J. Roney & David Z. Rudner**, del *Department of Microbiology, Harvard Medical School*, de Boston, utilizando el antibiótico anfomicina que se dirige a UndP, identificaron dos familias de proteínas ampliamente conservadas que afectan el reciclaje de UndP. Uno (UptA) es un miembro de la superfamilia DedA8; el otro (PopT) contiene el dominio DUF. Los análisis genéticos, citológicos y sinténicos indican que estas proteínas son transportadoras de UndP. En particular, los homólogos de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas promueven el transporte de UndP en *Bacillus subtilis*, lo que indica que la actividad de reciclaje se conserva ampliamente entre los miembros de la familia. Los inhibidores de estas flippasas podrían potenciar la actividad de los antibióticos dirigidos a la envoltura celular.



Roney, I.J., Rudner, D.Z. Two broadly conserved families of polyprenyl-phosphate transporters. *Nature* 613, 729–734 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05587-z>.

Diseño de antidepresivos de acción rápida mediante la disociación de SERT en nNOS del núcleo dorsal del rafe.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos mentales más comunes.

• • • • •

Nan Sun et al. diseñaron un antidepresivo de inicio rápido que funciona interrumpiendo la interacción entre el transportador de serotonina (SERT) y la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) en el núcleo dorsal del rafe (DRN). El estrés leve crónico impredecible (CMS) aumentó selectivamente el complejo SERT-nNOS en el DRN en ratones. El aumento de las interacciones SERT-nNOS en el DRN causó un fenotipo similar a la depresión y explicó los comportamientos depresivos inducidos por CMS. La interrupción de la interacción SERT-nNOS produjo un efecto antidepresivo de inicio rápido al mejorar la señalización de serotonina en los circuitos del cerebro anterior. Los autores descubrieron una molécula pequeña, ZZL-7, que provocó un efecto antidepresivo 2 horas después del tratamiento sin efectos secundarios indeseables. Este compuesto, o reactivos análogos, puede servir como un nuevo tratamiento de acción rápida para el TDM.

El transportador de serotonina (SERT) es actualmente el objetivo principal de los antidepresivos. Sin embargo, los inhibidores de SERT tienen serias limitaciones: (i) tardan al menos 3 a 4 semanas en surtir efecto, (ii) solo una parte de los pacientes se recuperan después del tratamiento y (iii) tienen efectos secundarios extensos, incluido el suicidio en algunos pacientes. Se ha reportado una rápida obtención de una respuesta antidepresiva por la ketamina. Una dosis baja de ketamina inhibió eficazmente la tendencia suicida de los pacientes y fue efectiva en el >70% de los pacientes con depresión refractaria a las pocas horas de la administración. Sin embargo, las posibles propiedades adictivas y el riesgo de esquizofrenia han generado preocupación. Por lo tanto, los científicos todavía están buscando nuevos objetivos y compuestos antidepresivos de acción rápida.

El núcleo dorsal del rafe (DRN) es una fuente principal de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el cerebro. Se proyecta a la corteza y al sistema límbico y juega un papel importante en la modulación del estado de ánimo depresivo. El efecto del autorreceptor 5-HT/5-HT_{1A} (5-HT_{1A}auto) en el DRN es completamente opuesto al del heterorreceptor 5-HT/postsináptico 5-HT_{1A} (5-HT_{1A}heter) en la corteza y el hipocampo (HPC). En condiciones fisiológicas, la activación de 5-HT_{1A}auto somatodendrítico en el DRN reprime el disparo neural de las neuronas serotoninérgicas, lo que lleva a una disminución de la liberación de 5-HT en la corteza, HPC y otras partes del cerebro. Bajo estado depresivo, los 5-HT_{1A}autos somatodendríticos en el DRN son hiperactivos, causando una frecuencia de disparo reducida de las neuronas 5-HT, un nivel bajo de 5-HT en la hendidura sináptica y la desactivación de 5-HT_{1A}heter post-sinápticos. Los inhibidores de SERT activan tanto los 5-HT_{1A}autos somatodendríticos como los 5-HT_{1A}heter post-sinápticos. La desensibilización de 5-HT_{1A}autos rompe el equilibrio entre 5-HT_{1A}autos y 5-HT_{1A}heter semanas después del tratamiento e induce efectos antidepresivos a través de 5-HT_{1A}heter post-sinápticos, lo que indica que la señalización mejorada de DRN 5-HT/5-HT_{1A}auto es la razón principal de la aparición tardía de los inhibidores de SERT.

La sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) controla la localización de la superficie celular de SERT a través de la interacción física entre nNOS y SERT en el DRN. La localización de la superficie celular de SERT determina la concentración intercelular de 5-HT en el DRN y, por lo tanto, la función de DRN 5-HT_{1A}autos. Se ha planteado la hipótesis de que disociar SERT de nNOS puede disminuir la señalización DRN 5-HT/5-HT_{1A}auto al mejorar la función SERT, mejorando así el disparo de las neuronas serotoninérgicas del DRN. Si este es realmente el caso, entonces los bloqueadores de interacción SERT-nNOS (SNIB) pueden producir un efecto antidepresivo de inicio rápido sin los inconvenientes de los antidepresivos monoamina actuales.

Nan Sun et al. 10.1126/science.abo3566.

9 SEMINARIO

Ingeniería Celular.

.....

Las células inmunes están siendo diseñadas para reconocer y responder a los estados de enfermedad, actuando como una “droga viva” cuando se transfiere a los pacientes. Las terapias basadas en células inmunes diseñadas son ahora una realidad clínica, con múltiples terapias de células T modificadas para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Los estudios preclínicos y clínicos en curso están probando diversas estrategias para modificar el destino y la función de las células inmunes con aplicaciones en cáncer, enfermedades infecciosas y más allá. Un excelente trabajo de **Darrell** y colegas del *Koch Institute for Integrative Cancer Research*, en el MIT de Cambridge, el *Ragon Institute of Massachusetts General Hospital del Massachusetts Institute of Technology* y de la Universidad de Harvard University, y del *Howard Hughes Medical Institute* de Cambridge, Massachussets, analiza el futuro de las nuevas terapias de ingeniería celular.

Los primeros usos de las células inmunes vivas como terapia se demostraron a finales de la década de 1980, cuando se usaron células T infiltrantes de tumores aisladas de pacientes con cáncer para tratar el melanoma metastásico. La promesa inicial de estos ensayos clínicos impulsó los esfuerzos que exploran la terapia de células inmunes (TIC) utilizando diversos tipos de células inmunes y aplicando TIC a cánceres y patologías adicionales que van desde enfermedades infecciosas hasta autoinmunidad. Sin embargo, tomando el caso de las células T como ejemplo, una serie de desafíos se hacen evidentes rápidamente: el aislamiento y la preparación de un gran número de células T funcionales específicas del tumor son difíciles en muchos tipos de cáncer, las células T naturales pueden perder la función con el tiempo frente a la alta carga de antígenos tumorales (por agotamiento), y los tumores desarrollan diversos medios para suprimir el ataque de los linfocitos nativos. Tales problemas abonaron el campo desde el principio para explorar la ingeniería de las células inmunes. Los enfoques para la ingeniería de células inmunes incluyen la manipulación farmacológica y la modificación genética, que se puede realizar *ex vivo*

antes de la infusión de la terapia celular o directamente en el cuerpo. La ingeniería genética ha desempeñado un papel crítico en el desarrollo de TIC clínicamente efectivas, con varias categorías de modificaciones: (i) ingeniería de receptores de antígenos, incluidos los receptores de células T transgénicas (TCR) y los receptores de antígenos sintéticos denominados receptores de antígenos quiméricos (CAR); (ii) modificación genética de vías intracelulares que modulan propiedades naturales como el metabolismo, la supervivencia y la proliferación; y (iii) introducción de genes accesorios que proporcionan nuevas funciones a las células inmunes. Las TIC se están desarrollando sobre la base de células T, macrófagos, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas, derivadas de células autólogas derivadas de pacientes o fuentes “listas para usar”, como líneas celulares modificadas o productos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC).

Paralelamente, importantes avances en inmunobiología en los últimos 30 años han permitido progresos como el descubrimiento de vías clave que median la destrucción y disfunción de las células inmunes, la definición de los mecanismos subyacentes a la inmunosupresión y la determinación de los factores que controlan el injerto exitoso de células inmunes. El primer producto de terapia celular inmune aprobado por la FDA, una vacuna contra el cáncer basada en células (Provenge), fue autorizado en los Estados Unidos en 2010. En los últimos 5 años, se han aprobado en los Estados Unidos seis terapias de células T con CAR para neoplasias malignas hematológicas y una terapia de tejido del timo diseñada para el tratamiento de la inmunodeficiencia congénita por atimia, y las TIC con linfocitos infiltrantes de tumores, así como las células T diseñadas para expresar receptores de células T definidos, que están a punto de ser aprobadas. Además, miles de ensayos clínicos de terapias de células inmunes en diversas enfermedades están actualmente en curso, y el ritmo de descubrimiento preclínico y en humanos continúa acelerándose.

Progreso clínico con terapias de células inmunes diseñadas

La primera “terapia génica” aprobada en los Estados Unidos fue una forma de terapia de células T con CAR (Kymriah, una célula T con CAR dirigida a CD19, aprobada en 2017). Los CAR son receptores sintéticos compuestos por un dominio extracelular similar a un anticuerpo fusionado a un dominio transmembrana y dominios coestimuladores y de activación de células T. La expresión de CAR dota a las células T de especificidad a un antígeno diana en un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sin restricciones, iniciando eficazmente la citotoxicidad, la producción de citoquinas, la proliferación y, en algunos casos, la formación de memoria a largo plazo. Los CAR de primera generación tenían un solo dominio intracelular, compuesto por la cadena CD3 ζ u otros dominios de señalización como Fc γ ; sin embargo, los primeros ensayos mostraron que tales células CAR T tenían un impacto clínico limitado, atribuido a una persistencia o injerto relativamente corto de las células modificadas. Los CAR de segunda generación incluyeron un dominio de señalización coestimulador derivado de CD28 o 4-1BB, y estas células T CAR dirigidas al antígeno CD19 demostraron ser efectivas en ensayos iniciales en pacientes con linfomas de células B y leucemias.

Durante la década siguiente, el desarrollo clínico de las células T con CAR dirigidas a CD19 progresó rápidamente, con aprobaciones de la FDA basadas en ensayos clínicos de fase 2 de un solo brazo en diferentes tipos de neoplasias malignas de células B utilizando cuatro productos diferentes de células T con CAR dirigidos a CD19. Todos estos productos de células T con CAR dirigidos a CD19 dan como resultado remisiones duraderas (“curas”) en ~40% de los pacientes con enfermedad refractaria o recidivante, y estudios recientes que los evalúan en líneas anteriores de terapia han demostrado ser prometedores en comparación con la quimioterapia estándar de dosis alta. Además, dos productos de células T con CAR dirigidos al antígeno de maduración de células B (BCMA) han sido aprobados en mieloma múltiple. Ambas terapias de células T con CAR dirigidas a BCMA dieron como resultado altas tasas de respuesta en pacientes que progresaron después de múltiples líneas previas de terapia, aunque a diferencia del linfoma, las “curas” a largo plazo han permanecido difíciles de alcanzar.

En paralelo al desarrollo de células T con CAR, se han perseguido las TIC basadas en células T transducidas con receptores de células T transgénicas (células T TCR). Los TCR-T se generan mediante la identificación de TCR nativos o diseñados que reconocen péptidos presentados en la hendidura de las moléculas

MHC. Por lo tanto, a diferencia de las células T con CAR, las células T TCR pueden reconocer péptidos derivados de proteínas intracelulares mutadas o sobreexpresadas, ampliando el espacio de posibles objetivos de antígenos. Los ensayos TCR-T se encuentran en una etapa temprana, pero se han observado tasas de respuesta objetiva prometedoras con TCR dirigidos a antígenos asociados a tumores en melanoma y antígenos de VPH en cánceres epiteliales HPV+. Las terapias de células CAR y TCR-T tienen fortalezas y debilidades complementarias: las células T TCR parecen tener una menor prevalencia de toxicidad sistémica (por ejemplo, síndrome de liberación de citoquinas), y las TCR tienen una alta sensibilidad, con la capacidad de reconocer un solo ligando en una célula diana. Sin embargo, los TCR están restringidos al requerir una molécula MHC específica que debe coincidir con el repertorio MHC del paciente, lo que limita el número de pacientes que pueden ser tratados con cualquier producto TCR individual. Queda por determinar si los enfoques de células T con CAR o TCR serán más efectivos para abordar los tumores sólidos.

Las terapias de células T también han entrado en pruebas clínicas para enfermedades más allá del cáncer, aunque muchos de estos estudios se encuentran en etapas muy tempranas. Los estudios preclínicos indicaron que la aplasia de células B inducida por CAR dirigidos a CD19 podría tratar eficazmente modelos murinos de enfermedad autoinmune mediada por células B, y un estudio exploratorio que trató a un paciente con lupus refractario al tratamiento con un producto de células T con CAR CD19 condujo a una rápida caída en los niveles de autoanticuerpos sistémicos y la remisión de la enfermedad. Como enfoque alternativo para abordar la autoinmunidad, los CAR creados al reemplazar el dominio de anticuerpos con un autoantígeno permitieron que las células T modificadas eliminaran las células B autorreactivas en modelos de la enfermedad de la piel pénfigo vulgar. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase 1 de este concepto en pacientes. También se están desarrollando células T reguladoras diseñadas (Tregs) para el tratamiento de la autoinmunidad, la tolerancia al trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped. Los ejemplos incluyen ensayos clínicos en curso de Tregs que expresan un CAR en el que el dominio de anticuerpos es reemplazado por la molécula MHC de clase I antígeno leucocitario humano HLA-A2, con el objetivo de suprimir el rechazo de los trasplantes de riñón e hígado HLA-A2 +. La ingeniería celular adicional para estabilizar el fenotipo Treg puede ser importante para estos enfoques. En enfermedades infecciosas, los CAR generados con un anticuerpo ampliamente neutralizante del VIH-1 como dominio de unión se probaron recientemente en sujetos VIH + y demostraron ser seguros, retrasaron el rebote viral hasta 10 semanas después de la suspensión temporal de la terapia antirretroviral y redujeron temporalmente

el reservorio viral. Los refinamientos adicionales de esta terapia pueden proporcionar un enfoque hacia una cura funcional del VIH.

Las terapias basadas en otras células inmunes también están entrando en pruebas clínicas. En un primer ensayo de fase 1, se administraron células NK no coincidentes con MHC transducidas con un CAR anti-CD19, interleucina-15 (IL-15; una citocina clave para mantener la supervivencia de las células NK in vivo) y un gen suicida (que permite la eliminación de las células por un fármaco de molécula pequeña en caso de problemas de seguridad) a 11 pacientes con linfoma y leucemia, lo que llevó a ocho respuestas objetivas y siete remisiones completas. Debido a que estas células se prepararon a partir de sangre de cordón umbilical de terceros, estos hallazgos son un paso prometedor hacia una TIC “lista para usar”.

Recientemente se demostró que los macrófagos transducidos con un CAR fagocitan las células tumorales y remodelan el microambiente tumoral, polarizando por macrófagos *stander* a un fenotipo antitumoral y reclutando células T para los tumores tratados. Actualmente se está llevando a cabo un primer ensayo clínico en humanos de este concepto.

A nivel macro, el campo ha crecido sustancialmente: ahora hay cientos de compañías que desarrollan nuevos tipos de células T diseñadas, utilizando CAR, TCR y varios nuevos receptores de antígenos sintéticos, y funcionalidades adicionales para mejorar las funciones de las células T. Actualmente, hay más de 1000 ensayos clínicos de solo “células T con CAR” enumeradas en clinicaltrials.gov. Sin embargo, también se han identificado importantes desafíos biológicos. Fundamentalmente, el descubrimiento y las pruebas de antígenos dirigidos específicos del tumor siguen siendo una barrera notable, que puede no ser completamente superada por las estrategias de ingeniería. Incluso en leucemias y linfomas inicialmente susceptibles al tratamiento con células T con CAR, la pérdida o la regulación a la baja de los antígenos dirigidos por las células T con CAR puede provocar una recaída. Más allá de las neoplasias malignas hematológicas, pequeños estudios clínicos han reportado respuestas completas en pacientes con carcinomas o cánceres cerebrales tratados con células T diseñadas con TCR o CAR, pero, en general, las respuestas a la ICT en tumores sólidos comunes han sido deficientes. Se han identificado varias barreras, incluida la infiltración tumoral ineficiente, la heterogeneidad de la expresión de antígenos, la persistencia funcional deficiente o el agotamiento de las células y diversos mecanismos de inmunosupresión, incluidos los inhibidores metabólicos (adenosina), las moléculas de punto de control (PD-L1), las citoquinas supresoras como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) o IL-10, y varios tipos de células supresoras (fibroblastos

asociados al cáncer, células supresoras derivadas de mieloides y células T reguladoras). La toxicidad de las terapias de células inmunes es una preocupación particular, especialmente con los esfuerzos para diseñar funciones efectoras de células inmunes amplificadas. Finalmente, aunque las células T autólogas tienen una clara ventaja biológica en términos de seguridad y potencial para el injerto a largo plazo, existe un interés considerable en desarrollar un modelo más “similar a un medicamento”, utilizando células inmunes alogénicas listas para usar para permitir un mayor control del producto de células de entrada, una entrega más rápida a los pacientes y un coste de fabricación reducido. Se están realizando esfuerzos continuos en ingeniería celular *ex vivo* e *in vivo* para abordar cada uno de estos desafíos.

Ingeniería celular *ex vivo*

Inspirándose en la complejidad de las redes biológicas, se han desarrollado sofisticadas células inmunitarias diseñadas capaces de detectar y responder lógicamente a diversos estímulos con mayor eficacia. Desde la perspectiva clínica, las células inmunitarias terapéuticas se diseñan principalmente con tres objetivos principales: mejorar (i) la especificidad del objetivo, (ii) la eficacia y (iii) la seguridad. Los desafíos regulatorios, de fabricación y comerciales (por ejemplo, costos) también están comenzando a influir en las terapias celulares. Desde el punto de vista de la ingeniería *ex vivo*, los objetivos del diseño de células clínicas generalmente se logran a través de tres enfoques de ingeniería genética y molecular, como (i) ingeniería de receptores, (ii) ingeniería del genoma de la célula huésped y (iii) ingeniería conjunta de carga útil terapéutica. Estos objetivos de diseño, que generalmente conducen a una huella de ADN más grande (más que el límite de tamaño de ADN de un vector lentiviral, ~6 a 7 kilopares de bases), exigen innovación en la entrega y fabricación de genes para garantizar su traducción clínica exitosa.

Ingeniería de receptores de antígenos

Los receptores de la superficie de las células inmunes son tolerantes a muchos tipos de modificaciones e ingeniería de proteínas, lo que ha permitido el diseño de circuitos receptores con nuevos fenotipos de detección y respuesta para mejorar la especificidad y seguridad de la orientación o abordar el escape de antígenos. Uno de los receptores más estudiados en la terapia de células inmunes es el CAR, que ha sido diseñado para ajustar la señalización, introducir controles remotos e implementar circuitos de computación lógica. Los CAR incorporan dominios de señalización de receptores coestimuladores y TCR que controlan la proliferación de células T, la función efectora y la aptitud metabólica. Se están llevando a

cabo cribados genéticos para identificar dominios de señalización óptimos para estos receptores sintéticos. Los circuitos lógicos CAR, en particular, subrayan el potencial de ingeniería de los CAR: la identidad de las células diana (por ejemplo, las células cancerosas) se clasifica mejor por múltiples antígenos, y las terapias de células T dirigidas a un solo marcador han resultado en muertes cuando el antígeno objetivo también es expresado por tejidos sanos. Los receptores que pueden detectar múltiples antígenos y realizar operaciones de lógica combinatoria pueden discriminar eficazmente entre células sanas y cancerosas, minimizando así los efectos “en el objetivo/fuera del tumor”. Tales circuitos lógicos también se pueden combinar con receptores que detectan factores en el microambiente tisular en lugar de antígenos de superficie celular, para ayudar a “decodificar” la ubicación del tejido de la célula modificada. Actualmente, tres plataformas receptoras han demostrado hasta tres operaciones lógicas de entrada. Estas complejas operaciones lógicas son muy difíciles, si no imposibles, de lograr con otras modalidades terapéuticas, como moléculas pequeñas o proteínas diseñadas, destacando así el potencial que la terapia celular tiene para ofrecer.

Una ventaja de los CAR sobre los TCR es su capacidad para dirigirse a cualquier antígeno de superficie independientemente del haplotipo MHC de los pacientes. Sin embargo, en comparación con los TCR, los CAR tienden a tener una menor sensibilidad al antígeno. En un esfuerzo por unir las fortalezas de los CAR y los TCR, recientemente se han descrito diseños de receptores híbridos. Los TruCs (construcciones de fusión de receptores de células T) vinculan los dominios de anticuerpos a diferentes componentes del complejo TCR y mostraron una sensibilidad a los antígenos similar a la de los CAR al tiempo que disminuyeron la producción de citoquinas inflamatorias. Los STAR [TCR sintéticos y receptores de antígenos] y los HIT [TCR independientes de HLA] son receptores sintéticos con dominios de unión de anticuerpos fusionados con las regiones constantes nativas del receptor TCR. Estos nuevos receptores han mostrado una pronunciada actividad *in vivo* y sensibilidad a los antígenos.

Aunque muchos receptores de antígenos nuevos y receptores lógicos avanzados todavía están siendo sometidos a pruebas preclínicas, los CAR diseñados para mitigar la recaída debido al escape de antígenos ya se han evaluado en ensayos clínicos iniciales. Estos estudios mostraron que los OR gate CAR (CAR que pueden desencadenarse al unirse a uno de dos antígenos diana diferentes) eran seguros, pero aún se observaron recaídas en una proporción de pacientes debido a la mala persistencia de las células CART o la potencia desigual de los dos CAR empleados. Algunos sistemas AND-gate CAR (CAR que solo se activan cuando dos antígenos diana diferentes se activan simultáneamente) han demostrado una alta

especificidad en múltiples modelos preclínicos de tumores, y estos sistemas están preparados para pruebas en ensayos clínicos. Varias compañías también han demostrado resultados preclínicos prometedores con circuitos NIMPLY CAR (CAR activados por la presencia de uno o más antígenos en ausencia de un tercer antígeno) y se están preparando para ensayos contra tumores sólidos y sanguíneos.

Coingeniería terapéutica de la carga útil

Además de expresar un receptor específico de antígeno, la ingeniería de células inmunes para expresar cargas útiles terapéuticas proporciona una dimensión adicional para modular la función celular. Cuando se combinan con la expresión de CAR, a veces se los denomina CAR o TRUCK “blindados” (células T redirigidas hacia la eliminación universal de citoquinas). Algunas de las cargas útiles terapéuticas más prometedoras son factores secretados como citoquinas (por ejemplo, IL-12, IL-15), anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, anti-PD-L1) o enzimas que pueden remodelar el microambiente tumoral o activar profármacos. Como tal, las TIC también pueden servir como un dispositivo de administración de medicamentos vivos. Los ejemplos incluyen células NK diseñadas para expresar IL-15, una citoquina crítica para la supervivencia de las células NK, y células mieloides transducidas para expresar IL-12, que pueden contrarrestar la firma del gen inmunosupresor que se encuentra en tumores sólidos. Aunque potentes, muchos de estos factores tienen efectos secundarios sustanciales que requieren una regulación cuidadosa para un despliegue seguro. Un enfoque es diseñar factores solubles como citoquinas para que se expresen en la membrana plasmática, para restringir su diseminación y enfocar la señalización en la célula donante. Otra estrategia es diseñar interruptores genéticos inducibles para ajustar la fuerza y el tiempo de la producción de carga útil accesoría. Se han desarrollado muchos interruptores genéticos de mamíferos, pero la mayoría son incompatibles con las TIC porque derivan de orígenes no humanos, tienen una gran huella de ADN o utilizan inductores que no están clínicamente aprobados o tienen propiedades farmacocinéticas deficientes o indefinidas. Una excepción prometedora es un interruptor basado en lenalidomida. Una plataforma flexible, como las basadas en proteínas humanas de dedos de zinc y que utilizan inductores de fármacos clínicamente aprobados, podría ayudar a optimizar la terapia de células inmunitarias.

Ingeniería genómica

Más allá de la expresión de receptores específicos del tumor y factores inmunomoduladores, el trabajo reciente ha demostrado el potencial de la ingeniería del genoma de las células inmunes para mejorar la seguridad y eficacia de la terapia celular. Se sabe que varios genes, como los receptores de punto de control (por ejemplo, *PD-1*), inhiben las TIC. Además, el *TCR* y el *MHC* de las células del donante pueden causar enfermedad de injerto contra huésped o rechazo si la fuente de células inmunes es alogénica. La alteración genética de estos genes en las células inmunes ha mejorado su capacidad para combatir tumores y prevenir la inmunogenicidad relacionada con el uso de fuentes celulares alogénicas en modelos preclínicos. Además, se han realizado muchas pruebas de detección en células inmunes para identificar genes, como la proteína activadora de la guanosina trifosfatasa *RASA2* *RAS* o la helicasa de ARN *Dhx37*, que, cuando se eliminan, promueven la persistencia y la actividad de las células T contra el cáncer. Ahora estamos esperando ver cuáles de estas perturbaciones genéticas tienen el mayor impacto en la clínica.

Actualmente, la modificación genética de las células inmunes para su aplicación clínica utiliza virus modificados, que integran aleatoriamente el ADN de la carga útil en el genoma de las células del donante, presentando la posibilidad de causar crecimiento celular no regulado y cáncer. La integración dirigida en ubicaciones genómicas definidas es un enfoque alternativo atractivo para garantizar la generación de TIC seguras y consistentes. Además, las enzimas de edición del genoma como CRISPR-Cas pueden introducirse por electroporación como un complejo de ribonucleoproteína (RNP) con alta eficiencia, eliminando la posibilidad de que la enzima de edición del genoma persista durante mucho tiempo. Además, la integración de CAR directamente en el locus genético nativo del complejo TCR puede mejorar la eficacia de las células T con CAR, probablemente debido a la dinámica de expresión más favorable proporcionada por el promotor *TCR*. En un ensayo clínico reciente con ocho pacientes, las células T con un CAR CD19 integrado en el locus *PD-1* utilizando CRISPR-Cas han demostrado una tasa de remisión completa del 87% con CRS leve en algunos pacientes y ningún síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes. Este resultado subraya el potencial del uso de CRISPR-Cas para fabricar productos de células T con CAR con la colocación precisa del genoma del ADN de carga.

Una de las principales limitaciones en la integración dirigida es la necesidad de entregar una plantilla de secuencia que prescriba el sitio de inserción. El enfoque más eficiente para administrar dicho ADN es mediante el uso de virus adenoasociados (AAV).

Sin embargo, AAV es caro y complicado de fabricar. La entrega conjunta de plantillas de ADN bicatenario con el CRISPR-Cas RNP es tóxica para las células primarias. Recientemente, un método que utiliza ADN monocatenario logró una eficiencia de acceso del 62% con un alto rendimiento (más de mil millones de células). Aunque estas nuevas tecnologías de edición del genoma pueden proporcionar una manipulación precisa del genoma de la célula inmune, pueden tener efectos fuera del objetivo o exhibir errores en el reordenamiento del genoma. Se necesita más investigación para determinar con precisión el riesgo de estos errores de edición.

Fabricación de células inmunitarias

Los desafíos en la fabricación de terapia celular inmune están bien documentados, lo que ha obstaculizado su potencial clínico y comercial. Más allá de la logística en torno a la implementación, como el mantenimiento de la cadena de custodia, uno de los mayores desafíos en la producción de TIC es el uso de la transducción viral para entregar cargas útiles de ADN, un proceso complejo con una alta tasa de fallas. Para superar este desafío, se están desarrollando enfoques no virales para la entrega de genes en células inmunes humanas primarias, como la transfección de ARNm o las herramientas de ingeniería genómica basadas en transposones. La variabilidad de la fuente celular es otro desafío, especialmente cuando se utilizan células derivadas de pacientes. La historia clínica o la etapa de la enfermedad del paciente pueden provocar disfunción de las células T y alterar la composición de las células inmunes, lo que lleva a productos de células T subóptimos durante el proceso de fabricación.

Se han dedicado muchos recursos al desarrollo de productos celulares alogénicos “listos para usar”, ya sea a través de tipos celulares alternativos (por ejemplo, células NK, células inmunes derivadas de iPSC) o mediante herramientas de edición del genoma para alterar las proteínas que conducen al rechazo alogénico (por ejemplo, $\beta 2$ microglobulina) y la enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo, TCR endógenos). Sin embargo, estos enfoques tienen sus propios conjuntos particulares de desafíos. Por ejemplo, las células NK son menos susceptibles a la transducción viral que las células T, y los problemas regulatorios relacionados con la especificidad de edición del genoma aún no se han resuelto.

Ingeniería celular *in vivo*

Tras la transferencia adoptiva, las células inmunes modificadas enfrentan una serie de desafíos para encontrar y destruir su objetivo, incluida la supervivencia durante un período de tiempo suficiente, el traslado al sitio anatómico apropiado y la participación de la célula diana, y el mantenimiento de un fenotipo apropiado para permitir la eliminación del cáncer. Tanto las barreras pasivas como las activas en el huésped son responsables de estos desafíos, y se están desarrollando una variedad de tecnologías para superar y permitir una terapia de células inmunes eficiente y segura. Estas tecnologías incluyen materiales utilizados para colocar células inmunes transferidas en el sitio deseado, orientación de células transferidas por señales controladas externamente y manipulación genética directa en el cuerpo.

Estimulación dirigida de las células transferidas

El logro de un equilibrio adecuado entre eficacia terapéutica y seguridad se persigue cada vez más con estrategias que proporcionen una estimulación dirigida e *in vivo* de las células transferidas. Estos enfoques a menudo implican manipulación farmacológica para permitir el control remoto y temporal sobre la actividad transcripcional, o alteraciones del microambiente de las células para lograr un mayor control espacial sobre la actividad de las células inmunes transferidas y huésped. Por ejemplo, la biodisponibilidad favorable y la farmacocinética de los medicamentos de moléculas pequeñas aprobados por la FDA se están explotando para controlar los interruptores genéticos de encendido/apagado con una dinámica rápida y reversible para ajustar la funcionalidad de las células T modificadas. Esto permite (por ejemplo) un control estricto sobre la actividad de la terapia de células T con CAR al tiempo que reduce el agotamiento en estudios preclínicos y también proporciona un interruptor de seguridad que permite que la actividad celular se apague al inicio de la toxicidad. Los factores activadores como las citoquinas y los ligandos coestimuladores desempeñan un papel crítico en la función de las células inmunes, pero la administración sistémica de estas potentes moléculas pleiotrópicas a menudo produce efectos secundarios, lo que ha motivado varias estrategias para administrar estas señales de manera controlada a las TIC. Por ejemplo, las citoquinas se empaquetan en nanopartículas y micropartículas que pueden adherirse a las células inmunes antes de la transferencia, o dirigirse a las células inmunes *in vivo* mediante el etiquetado metabólico, para permitir que la actividad de las citoquinas se localice en el sitio terapéutico deseado con una exposición sistémica mínima. Los receptores de citoquinas también se han diseñado

para permitir que las células T del donante (pero no las células endógenas nativas) respondan específicamente a los fármacos de citoquinas diseñados administrados en tándem, o para diseñar señales intracelulares distintivas en respuesta a la estimulación de citoquinas. Las células T diseñadas también se pueden estimular específicamente con vacunas que activan su receptor de antígeno sintético, promoviendo la expansión celular, la supervivencia y las funciones efectoras. Las vesículas extracelulares, partículas encerradas en bicapa lipídica derivadas de células, proporcionan una potente vía de comunicación intracelular y también están siendo diseñadas para provocar respuestas inmunes específicas. El microambiente físico de las células transferidas también está siendo manipulado para alterar su actividad: por ejemplo, las células T con CAR diseñadas para ser sensibles al calor pueden estimularse con aumentos de temperatura locales mediados por señales externas aplicadas al tumor. También está cada vez más claro que las propiedades mecánicas de los tumores (por ejemplo, rigidez) pueden ser una barrera para el transporte y la función de las células inmunitarias y terapéuticas; por lo tanto, la modulación de la mecanodetección proporciona un medio para alterar la actividad de las células inmunes *in vivo*.

Sistemas diseñados para modular las células inmunes

Las estrategias de biomateriales brindan otra oportunidad para mejorar la eficacia de las TIC, manipular las células inmunes directamente en el cuerpo y/o sinergizar la inmunidad del huésped y la terapia celular adoptiva. Los biomateriales pueden proteger las cargas moleculares y celulares en entornos hostiles, localizar terapias en una ubicación anatómica deseada y controlar el tráfico y la activación de las células huésped. La mala localización tumoral sólida de las células T transferidas y el agotamiento de las células T residentes en tumores han motivado la fabricación de portadores de biomateriales que proporcionan estimulación continua (por ejemplo, estimulación TCR, citocinas) a las células T de carga después del trasplante, lo que permite su colocación directa en las proximidades de los tumores y mantiene fenotipos deseables. También se han diseñado células presentadoras de antígeno (APC), utilizando andamios de biomateriales diseñados para acumular un gran número de APC *in situ*, cargarlos con antígeno liberado de manera sostenible y estimular su migración a los ganglios linfáticos drenantes mediante la activación con adyuvantes administrados conjuntamente. También se ha desarrollado una amplia gama de nanopartículas para transportar antígenos y adyuvantes directamente a los ganglios linfáticos, lo que demuestra respuestas inmunes robustas y específicas.

Modificación directa de genes *in vivo*

La ingeniería de células en cultivo antes de la transferencia es costosa, compleja y requiere un tiempo considerable, lo que motiva los enfoques para modificar genéticamente las células huésped *in situ* para evitar la manipulación *ex vivo*. Las partículas retrovirales que codifican CAR se han incorporado a andamios implantables utilizados para transferir células inmunes humanas, lo que lleva a la generación

de células T con CAR *in vivo*. Sin pasar por alto cualquier manipulación celular *ex vivo*, se están desarrollando lentivirus y nanopartículas poliméricas para dirigirse específicamente a las células T, y las infusiones únicas han demostrado la capacidad de transducir un número suficiente de células huésped para generar respuestas efectivas de células T con CAR en modelos humanizados de cáncer de ratón. La transducción *in vivo* de células T y otras células inmunes es ahora un área intensiva de investigación y puede ser crítica para el éxito a largo plazo de la terapia celular.

Conclusiones y perspectivas futuras

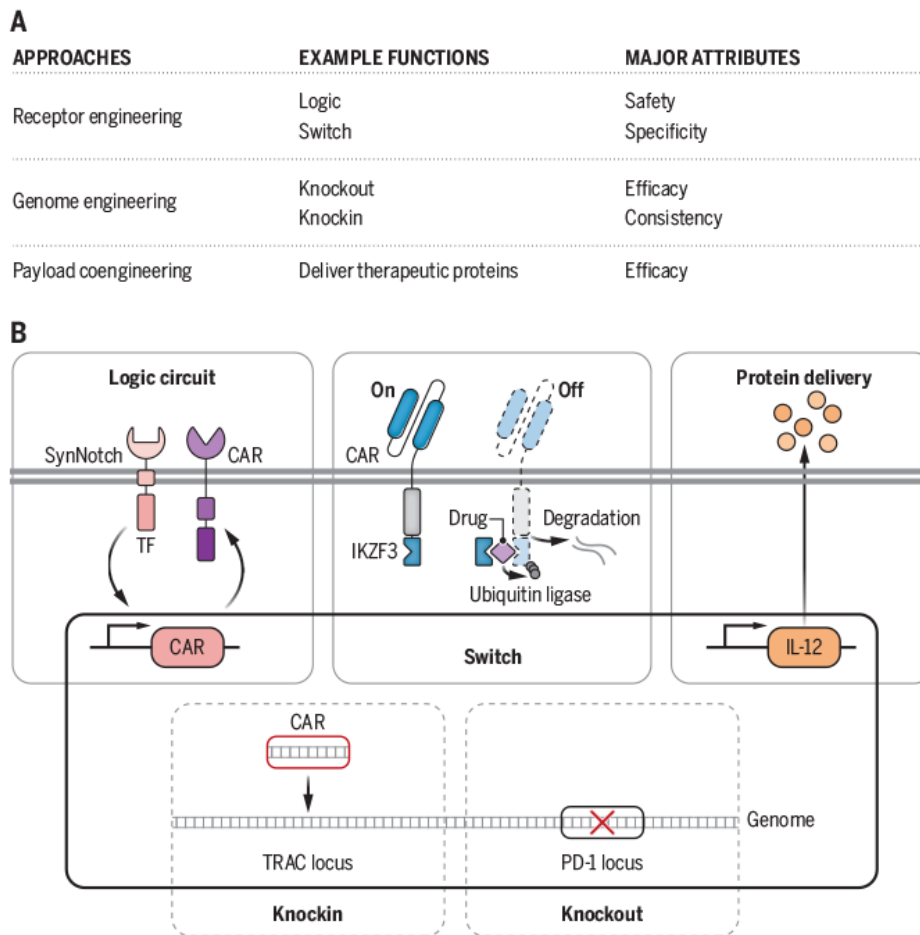
La ciencia y la tecnología de la ingeniería de células inmunes con fines terapéuticos ha hecho grandes progresos, pero sigue habiendo un enorme espacio de exploración para encontrar tratamientos basados en células inmunes más seguros y efectivos. Además, se están descubriendo nuevas formas de aplicar las TIC para tratar enfermedades, como el uso de células T con CAR para bloquear la fibrosis durante la insuficiencia cardíaca. En particular, los ensayos en humanos de terapias de células inmunes están proporcionando información importante sobre la función del sistema inmune en la salud y la enfermedad, lo que lleva a descubrimientos como la identificación de genes que regulan la supervivencia y función de los linfocitos.

Dos desafíos críticos que enfrenta la utilidad a largo plazo de las terapias de células inmunes en medicina incluyen su costo y complejidad de fabricación. En algunos entornos, el desarrollo exitoso de alternativas farmacológicas inyectables (p. ej., el uso de proteínas *engager* biespecíficas de células T para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas) puede eventualmente suplantar el uso de TIC si se demuestra que son equivalentemente efectivas. Sin embargo, la capacidad de las células inmunes para ser modificadas química y/o genéticamente con múltiples funciones controlables y sensibles al entorno que no están presentes en las células nativas les da a las TIC el potencial de promulgar cambios en el microambiente de la enfermedad que no pueden lograrse con la terapéutica tradicional. Hay esfuerzos clínicos y regulatorios en curso para explorar

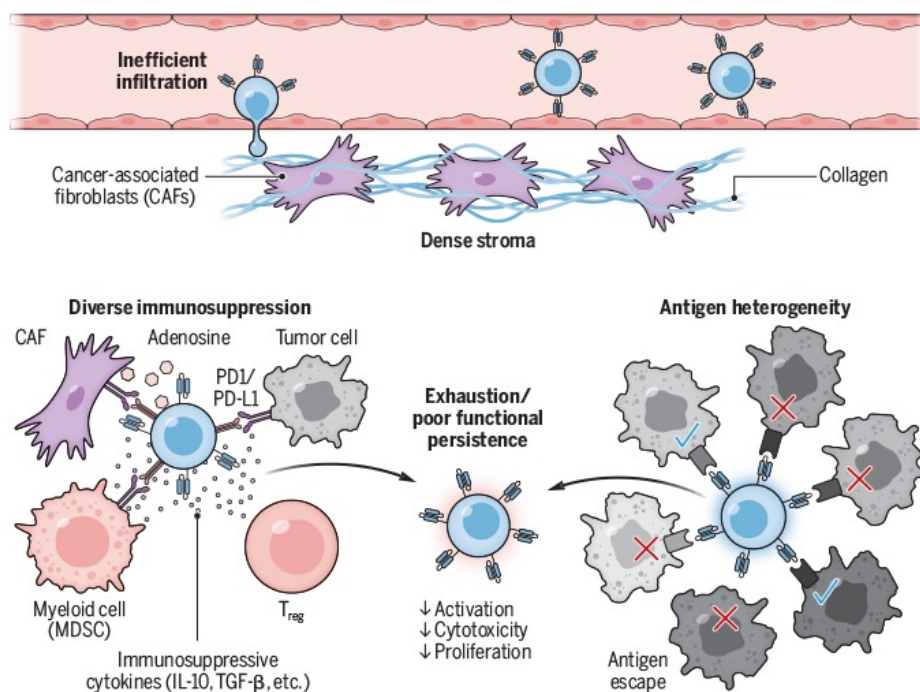
la fabricación descentralizada, más rápida y automatizada para aumentar la eficiencia y reducir los costes. Además, los esfuerzos intensivos centrados en la ingeniería de las TIC directamente *in vivo* o para utilizar fuentes celulares de terceros “listas para usar” pueden eliminar algunos o todos los problemas prácticos que rodean la terapia celular.

Para permitir que las terapias de células inmunes diseñadas alcancen su máximo potencial, se necesita un esfuerzo científico diverso. Actualmente se está logrando un progreso emocionante a través de esfuerzos de colaboración que abarcan inmunología, oncología, biología sintética y biología molecular. Las terapias combinadas que emplean la experiencia de los ingenieros de proteínas, químicos, materiales y biológicos pueden abrir nuevas formas de mejorar las terapias de células inmunes que no se pueden lograr solo con ingeniería genética.

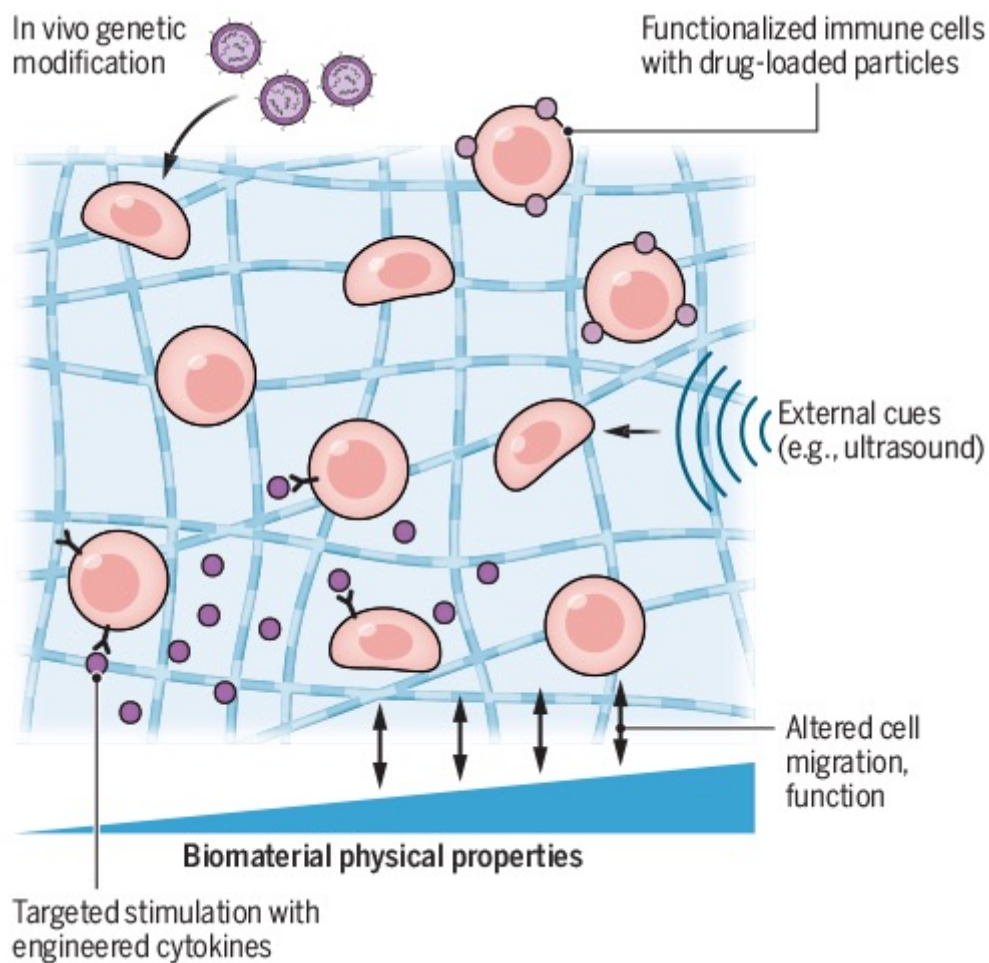
A medida que los datos de los ensayos en humanos continúan expandiéndose, también hay margen para un impacto sustancial del modelado computacional para hacer predicciones de parámetros clave que se optimizarán en la terapia celular y el análisis de datos basado en el aprendizaje automático. Finalmente, se debe tener en cuenta la intersección de las TIC con la biología de sistemas más grandes del sistema inmune: las interacciones de las terapias celulares con el sistema inmune endógeno, el sistema nervioso y el papel del microbioma en los resultados de la terapia celular son áreas que pueden contener nuevos descubrimientos importantes.



Ingeniería de células inmunes ex vivo.



Barreras a la efectividad de las células T modificadas en tumores sólidos.



Enfoques de ingeniería de células inmunes in vivo.

Darrell J. Irvine, Marcela V. Maus, David J. Mooney, Wilson W. Wong. The future of engineered immune cell therapies. Science, 24 Nov 2022, Vol 378, Issue 6622, pp. 853-858, DOI: 10.1126/science.abq6990.

Los Astrocitos del bien y del mal en enfermedades neurodegenerativas.

.....

Los astrocitos son un tipo importante de células gliales en el SNC y son reguladores bien establecidos de la función del circuito neural en el cerebro en desarrollo y el cerebro adulto. En el cerebro en desarrollo los astrocitos participan en el desarrollo de circuitos a través de diversos mecanismos que inducen la formación, eliminación y maduración de las sinapsis neuronales. Esto incluye proteínas secretadas como trombospondinas y glipicanos que inducen sinaptogénesis *de novo*, receptores fagocíticos como MERTK y MEGF10, que permiten la eliminación de sinapsis, y proteínas como hevin y proteína tipo chordin 1, que inducen la maduración de la sinapsis. En el cerebro adulto, los astrocitos son esenciales para mantener el ambiente neuronal y participan en procesos como el reciclaje de neurotransmisores de la hendidura sináptica, el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (BHE) y la regulación de la homeostasis energética. Los astrocitos pueden detectar neurotransmisores y responder con aumentos en el nivel de calcio intracelular, y también tienen la capacidad de señalar a las neuronas a través de la liberación de gliotransmisores.

A nivel transcriptómico y funcional las propiedades de los astrocitos están alteradas tanto en el cerebro sano envejecido como en los trastornos neurodegenerativos (ND). La desregulación de la actividad del calcio de los astrocitos, la captación de glutamato y la respiración mitocondrial se ha reportado en NDs, que a su vez puede tener efectos perjudiciales sobre la salud neuronal. Por estas razones, los astrocitos ahora están siendo considerados como actores clave en NDs que se caracterizan por la función sináptica alterada, la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Huntington (HD), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, si los astrocitos contribuyen a la progresión de la enfermedad, retrasan la progresión de la enfermedad o asumen una combinación de roles positivos y negativos son preguntas que requieren más investigación.

Una característica común observada en NDs es la transición de los astrocitos a un estado de astrogliosis reactiva. Este proceso se caracteriza por la transformación morfológica, transcripcional, bioquímica, metabólica y fisiológica de los astrocitos en respuesta a una alteración patológica de su microambiente. Ahora se aprecia que la reactividad de los astrocitos es una respuesta heterogénea, donde el tipo de insulto inducirá diferentes tipos de reactividad de los astrocitos. Por ejemplo, los astrocitos reactivos pueden desempeñar un papel neuroprotector después de un accidente cerebrovascular al estimular la angiogénesis y la remodelación vascular. La ablación reactiva de astrocitos condujo a un empeoramiento de la recuperación motora en un modelo de ratón con accidente cerebrovascular fototrombótico. De manera similar, la atenuación de la reactividad de los astrocitos en un modelo de ratón con doble knockout *Gfap* y *Vim* resultó en una disminución del crecimiento axonal después del accidente cerebrovascular fototrombótico y un aumento de la deposición de placa amiloide en un modelo de ratón que expresa las mutaciones genéticas de riesgo de EA humana para la proteína precursora amiloide (APP) y la presenilina 1 (PS1). Por otro lado, se sugirió que los astrocitos reactivos inducidos por una estimulación inflamatoria en ratones adquieren un fenotipo neurotóxico. Los avances en la tecnología de secuenciación de células individuales han permitido caracterizaciones sensibles de una variedad de subpoblaciones reactivas de astrocitos en diferentes NDs, lo que demuestra que existe un amplio espectro del estado reactivo de los astrocitos.

El aumento de la conciencia de la heterogeneidad de los astrocitos se extiende más allá del estado reactivo. Las firmas moleculares de los astrocitos difieren según la región cerebral, lo que indica la utilización de factores de transcripción de astrocitos (TF) específicos de la región. Además, existe una creciente evidencia de que los astrocitos están codificados transcripcionalmente para apoyar a las neuronas que residen dentro de la misma región anatómica,

y que los astrocitos de diferentes regiones no compensan cuando los astrocitos vecinos se lesionan o se pierden. Por ejemplo, los astrocitos de la médula espinal localizados dorsalmente no compensan después de la ablación ventral de los astrocitos, lo que resulta en déficits sinápticos en las neuronas motoras ubicadas ventralmente. Una idea intrigante es que las distintas regiones anatómicas del cerebro afectadas en diferentes NDs (hipocampo en la EA, cuerpo estriado en la EH, corteza motora y médula espinal en la ELA y sustancia negra en la EP) pueden deberse a alteraciones moleculares en los astrocitos regionales, causando una falla en el soporte de las neuronas locales y, en última instancia, la progresión a la neurodegeneración.

Cambios fisiológicos de los astrocitos

Astroцитos y proteinopatías

Un sello patológico común en muchos ND es la acumulación de proteínas particulares que tienen la capacidad de someterse a agregación, causando proteinopatía. Por ejemplo, la EA, EH, EP y ELA se caracterizan por la acumulación de β -amiloide ($A\beta$) y tau fosforilada, huntingtina mutada (HTT), α -sinucleína y TDP43, respectivamente. En condiciones patológicas, estas proteínas sufren cambios conformacionales y forman oligómeros que pueden formar estructuras más grandes. La toxicidad relativa de las diferentes especies agregadas con respecto a los astrocitos sigue siendo objeto de debate. En el caso de la ELA, los agregados de TDP43 pueden afectar directamente la supervivencia de los astrocitos debido a la mala localización subcelular, como se describe para los astrocitos derivados de células madre pluripotentes inducibles (células iPS) que llevan TDP43 mutado. En el caso de la EA, las placas amiloides que contienen $A\beta$ agregada han sido consideradas como centrales para la patología y responsables de desencadenar la reactividad de los astrocitos, ya que las observaciones realizadas en el tejido post-mortem indicaron una mayor densidad de astrocitos reactivos alrededor de las placas. Las especies oligoméricas solubles de $A\beta$ también afectan a los astrocitos y pueden desencadenar la disfunción de los astrocitos antes de que se vuelvan reactivos. Sin embargo, no está claro si la agregación continua de $A\beta$ está impulsando la reactividad de los astrocitos o si los astrocitos se vuelven reactivos para restringir la $A\beta$ en las placas y neutralizar las propiedades tóxicas de los oligómeros solubles.

Los astrocitos participan en una vía de depuración de líquidos llamada sistema glifático. Esta vía se basa en un alto nivel de acuaporina 4 (AQP4; un

canal de agua) en los astrocitos que ayuda a crear un flujo desde los espacios arteriales perivasculares a los espacios perivasculares venosos, facilitando la eliminación de los astrocitos de los factores del intersticio cerebral hacia la circulación sistémica. La AQP4 en astrocitos también está estrechamente colocalizada con el canal de potasio Kir4.1 (codificado por *Kcnj10*), y ambos desempeñan un papel sinérgico en el mantenimiento de la osmolaridad. En la EA, se ha estimado que el 65% del péptido $A\beta$ se elimina del cerebro a través del sistema glifático. El sistema glifático también desempeña un papel activo en la eliminación de HTT mutada en ratones con EH. En consecuencia, la regulación a la baja de Kir4.1 que ocurre en EH o la regulación a la baja de AQP4 observada en EA puede resultar en una disminución de las capacidades de eliminación y posiblemente contribuir a la acumulación de proteínas. De hecho, el knockout de Aqp4 en un modelo de ratón APP-PS1 de amiloidosis de EA aumentó la acumulación de $A\beta$ dentro del cerebro, lo que resultó en la exacerbación de los déficits cognitivos. Además, la apolipoproteína E (APOE) está involucrada en el aclaramiento de astrocitos de $A\beta$, y la isoforma APOE $\epsilon 4$ no proporciona un aclaramiento eficiente del péptido. Los astrocitos también pueden contribuir a la eliminación de proteínas a través de la vía lisosomal mediante la internalización de proteínas. Esta vía está alterada en la EP, donde una mutación en *Lrrk2*, que codifica la quinasa repetida 2 rica en leucina (LRRK2), afecta la degradación lisosomal astrocítica de la α -sinucleína. Estos hallazgos sugieren que las disfunciones de los astrocitos podrían contribuir o verse afectadas por la proteinopatía asociada con múltiples NDs.

Dishomeostasis cálcica

En condiciones fisiológicas, la señalización del calcio en los astrocitos está asociada a una amplia gama de procesos, incluyendo su interacción con las sinapsis. La complejidad de la señalización del calcio de los astrocitos ha sido destacada por un estudio que realizó imágenes 3D de calcio de astrocitos en la corteza de ratones despiertos, mostrando que la mayoría de los eventos espontáneos de calcio son breves y localizados en microdominios, que se cree que representan procesos astrocíticos perisinápticos. En consecuencia, la desregulación de la señalización del calcio de los astrocitos podría dar lugar a efectos nocivos sobre las sinapsis, lo que lleva a su estudio en múltiples NDs.

Se ha observado un aumento anormal del nivel de calcio intracelular en el modelo de ratón SOD1G93A de ELA que implica la liberación de calcio de las reservas intracelulares. Se ha informado de una homeostasis alterada del Ca^{2+} en el modelo de roedor con lesión de 6-hidroxidopamina de EP y, más recientemente, en astrocitos derivados de células iPS de pacientes

con EP. En EH y EA, se han observado alteraciones de la actividad espontánea del calcio en astrocitos en modelos de ratón, con una regulación positiva en la EA y una regulación a la baja en la EH. En estos estudios, las alteraciones del calcio ocurrieron en microdominios a lo largo de los procesos, y antes de la aparición de astrogliosis. Esto sugiere que la fisiología del calcio de los astrocitos se ve afectada temprano en la progresión de la neurodegeneración, y podría estar involucrada en la disfunción de la actividad sináptica de las neuronas vecinas. La breve exposición de cortes del hipocampo a oligómeros de A β no logró inducir disfunción sináptica cuando se bloqueó la elevación del nivel de calcio en los astrocitos, lo que sugiere no solo la participación sino un efecto causal de la dishomeostasis de calcio de los astrocitos en el desencadenamiento de la disfunción sináptica en la EA. El calcio es un segundo mensajero esencial para muchas funciones en los astrocitos, y el silenciamiento global de la dinámica del calcio es perjudicial para la transmisión sináptica basal. Esto significa que se requiere una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la dishomeostasis de calcio en los astrocitos en los ND para permitir su orientación específica sin alterar las funciones homeostáticas de los astrocitos.

Se han propuesto varios mecanismos subyacentes a la alteración de los niveles astrocíticos de calcio intracelular en los ND, incluida la activación de los receptores de transmisores y los canales iónicos. Estos incluyen dos estudios realizados en el modelo APP-PS1 de EA. En la primera, la infusión intracerebroventricular a largo plazo de un antagonista del receptor purinérgico P2Y1, que media la liberación astrocítica intracelular de calcio y la hiperactividad de los astrocitos, normalizó la función de los astrocitos, destacando así su implicación en las elevaciones del nivel de calcio en la EA. En el segundo estudio, el bloqueo del canal de calcio TRPA1 fue suficiente para normalizar la actividad astrocítica, destacando la participación de la entrada de calcio a través de los canales de membrana. Los dos estudios se realizaron en diferentes etapas de la progresión de la patología, después y antes del inicio de la astrogliosis, respectivamente, y en ambos la normalización a largo plazo de la actividad del calcio de los astrocitos fue suficiente para retrasar las alteraciones neuronales y preservar la función cognitiva, identificando un papel crítico para la señalización del calcio de los astrocitos en la progresión de la patología. Esto sugiere que el desencadenante de la dishomeostasis de calcio no solo es específico del trastorno, sino también específico de la etapa dentro de un ND. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos que conectan las principales características patológicas de los diferentes trastornos neurodegenerativos y el desencadenamiento de la actividad aberrante del calcio en los astrocitos. La señalización del calcio de los astrocitos está ampliamente alterada en el contexto de la neurodegeneración, lo que podría resultar en el

deterioro de las funciones esenciales que dependen de la homeostasis y la señalización del calcio.

Actividad sináptica y homeostasis

iónica

Un papel importante de los astrocitos es la absorción y el reciclaje de neurotransmisores. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, y en condiciones fisiológicas se estima que el 80% del glutamato liberado a la hendidura sináptica es absorbido por el transportador de aminoácidos excitatorios 1 (GLAST) y el transportador de aminoácidos excitadores 2 (GLT1) localizados en procesos de astrocitos y reciclados. La disminución de la expresión de *GLT1* es una característica común observada en NDs. Por ejemplo, existe una alteración del tráfico de GLT1 a la membrana plasmática en un modelo de ratón con EP (LRRK2G2019S, factor de riesgo genético para la EP), lo que resulta en la relocalización intracelular y la degradación del transportador. Curiosamente, la eliminación de GLT1 en astrocitos en la sustancia negra o en el cuerpo estriado es suficiente para inducir cambios a nivel molecular y conductual que se superponen con los observados en la EP, incluyendo la muerte neuronal y la reactividad astrocitaria. Esto sugiere que las alteraciones en el nivel, la función o la localización del transportador de glutamato alterarán el nivel de glutamato en el espacio extracelular. Por ejemplo, una disminución en la función del transportador puede causar acumulación y derrame de glutamato de la hendidura sináptica, posiblemente contribuyendo a la excitotoxicidad y la neurodegeneración.

La excitotoxicidad es la muerte neuronal causada por una excesiva actividad post-sináptica del receptor, particularmente en las sinapsis glutamatérgicas, y se ha propuesto para explicar la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en la mayoría de los NDs, la muerte neuronal está precedida por alteraciones a nivel de las sinapsis; por ejemplo, en la EA, se sabe desde hace tiempo que la pérdida de sinapsis es el principal correlato del deterioro cognitivo en la patología humana. La muerte neuronal también está ausente en la mayoría de los modelos de amiloidosis de ratón de EA, aunque estos modelos demuestran pérdida de sinapsis y fenotipos de deterioro cognitivo. Todavía no está claro si la pérdida de sinapsis es una causa directa de muerte neuronal o si son dos mecanismos distintos. Recientemente se han revisado estudios que investigan la contribución de los astrocitos a la pérdida de sinapsis. Una hipótesis que conecta la dishomeostasis del glutamato y la pérdida de sinapsis observada en la neurodegeneración es la sobreactivación de los receptores NMDA glutamatérgicos extrasinápticos, que son perjudiciales para la estabilidad sináptica y se

cree que promueven la muerte celular en NDs. Estos estudios mostraron que la activación extrasináptica glutamatérgica NMDA es una consecuencia de la liberación de glutamato de los astrocitos después de la exposición a oligómeros de β o α -sinucleína. La liberación de glutamato de los astrocitos es un proceso conocido como gliotransmisión, que también incluye la liberación de ATP, D-serina y GABA, dando al astrocito la posibilidad de modular directamente la transmisión sináptica. De manera similar al aumento de la liberación de glutamato, la liberación de ATP, D-serina y GABA también aumenta en la EA, contribuyendo a alterar la transmisión sináptica y/o el rendimiento cognitivo.

Tanto la captación como la liberación de transmisores de los astrocitos están relacionadas con los niveles de calcio en las células. Por ejemplo, la actividad de calcio compartimentada en microdominios de astrocitos se asocia con la liberación de gliotransmisores. La actividad del GLT1 en sí no está directamente asociada con el calcio, pero la captación de glutamato es codependiente de la entrada de sodio, y el gradiente de sodio está regulado por el intercambiador de sodio-calcio (NCX), que está colocalizado con GLT1 en microdominios astrocíticos. Además, el potasio es extruido por GLT1, y los astrocitos regulan la homeostasis del potasio a través del canal de potasio Kir4.1. En conjunto, esto muestra que estos tres actores moleculares tienen una relación funcional interconectada que puede estar involucrada en la progresión de la neurodegeneración como causa o consecuencia de la dishomeostasis del calcio, afectando no solo la transmisión sináptica sino también la homeostasis iónica. Esto está respaldado por diferentes líneas de evidencia que muestran la participación de NCX y Kir4.1 en el contexto de ND. Se han descrito cambios en la actividad de las isoformas NCX en ELA y EA, y Kir4.1 está regulado a la baja tanto en astrocitos derivados de pacientes con ELA con mutaciones *SOD1* como en modelos de ratón R6/2 y Q175 de EH. Además, el rescate de la expresión del canal de potasio en astrocitos puede mejorar aspectos de la disfunción neuronal, prolongar la supervivencia y atenuar algunas deficiencias motoras en ratones R6/2 de EH.

Metabolismo energético y lipídico

Hay varias líneas de evidencia que sugieren alteraciones del metabolismo energético en EA, EP, ELA y EH; por ejemplo, el aumento de la captación de glucosa y el metabolismo tiene efectos neuroprotectores en modelos de estas NDs. Los astrocitos se consideran a la vanguardia de estas deficiencias, ya que las neuronas están aisladas de la circulación sistémica por la barrera hematoencefálica y dependen de los astrocitos para obtener sustratos metabólicos. Un mecanismo bien descrito es la lanzadera astrocito-neurona-lactato. Esta vía acopla la actividad del transportador de

glutamato a la conversión de glucosa en lactato, con lactato que luego se exporta a las neuronas para su uso energético. El lactato astrocítico es necesario para la función de la memoria, y puede modular la plasticidad sináptica, aunque el requerimiento de la lanzadera astrocito-neurona-lactato en la transmisión sináptica basal no está completamente establecido. Esto sugiere que la disminución de la expresión de *GLT1* puede afectar indirectamente la relación metabólica astrocito-neurona, ya que la actividad de los transportadores de glutamato es fundamental para la lanzadera astrocito-neurona-lactato.

Sesabe que el colesterol y los ácidos grasos insaturados están enriquecidos en la membrana sináptica, donde desempeñan un papel importante en la fluidez de la membrana, la formación y fusión de vesículas, la función y agrupación del canal iónico y la estabilidad de los receptores de neurotransmisores. La barrera hematoencefálica impide que la mayoría de los lípidos entren en el cerebro, y las neuronas son ineficientes en la síntesis de lípidos, por lo que dependen de los astrocitos para proporcionar colesterol, que se secreta como un complejo de lipoproteínas que contiene APOE, que es producido principalmente por astrocitos en el cerebro. Los datos clínicos han demostrado que el metabolismo de la glucosa está alterado en los portadores humanos de *APOE*E4* antes de que aparezcan las características patológicas y los síntomas de memoria de la EA. Un estudio reciente también sugirió que las diferentes isoformas de APOE ejercen diferentes efectos sobre la síntesis de lactato en astrocitos. Además, la APOE también está implicada en el aumento de la excitabilidad del calcio en los astrocitos y en la alteración de la distribución intracelular del colesterol. Por lo tanto, en el contexto de la EA, las variantes de APOE, que está enriquecida en astrocitos, se encuentran en la intersección de la disfunción celular donde la señalización del calcio, el metabolismo energético y el metabolismo de los lípidos se ven afectados. Además, el metabolismo de la glucosa está estrechamente relacionado con el metabolismo de los lípidos, ya que el colesterol astrocítico se puede sintetizar a partir de acetyl-CoA derivado de la glucosa, por lo que una predicción del metabolismo alterado de la glucosa en la neurodegeneración es que esto también afectará el metabolismo de los lípidos. Además de la EA, los astrocitos muestran un metabolismo disfuncional del colesterol en la EH, y el aumento de la biosíntesis del colesterol en los astrocitos preserva las funciones neuronales. Los niveles alterados de metabolitos de colesterol también se encuentran en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral de pacientes con ELA y EP. Por lo tanto, las neuronas dependen de los astrocitos para proporcionarles tanto los sustratos energéticos como el colesterol necesarios para la actividad sináptica, y ambos suministros se alteran en la neurodegeneración, lo que sugiere un papel central para los astrocitos en estas alteraciones.

Riesgo genético de que los astrocitos afecten a las enfermedades neurodegenerativas

Aunque comparten muchas características comunes, las NDs son un conjunto diverso de enfermedades que son impulsadas por factores genéticos y ambientales únicos, afectan a diferentes regiones del cerebro y se manifiestan con diversos cambios fisiológicos. Algunas enfermedades, como la EH y la enfermedad de Alexander (AxD), son enfermedades monogénicas causadas por mutaciones bien definidas en un solo gen. Otras enfermedades, como la EA, tienen etiologías complejas donde la heredabilidad genética se divide entre varios genes y aún no se ha dilucidado completamente. La mayoría de los primeros trabajos para estudiar estas enfermedades se centraron en cómo estas mutaciones impulsan la disfunción neuronal. Sin embargo, a medida que nuestra comprensión de estas enfermedades mejora, está claro que estas mutaciones tienen efectos prominentes en otras células, incluidos los astrocitos. En algunos casos, parece que estas mutaciones inician eventos moleculares en los astrocitos que sirven como los principales impulsores de la aparición de la enfermedad y, en última instancia, la disfunción y pérdida de neuronas. Consideramos el impacto de las mutaciones genéticas en las NDs en tres grandes categorías: (1) mutaciones en genes enriquecidos en astrocitos, (2) variantes en genes que se expresan en astrocitos, así como en otros tipos de células y (3) astrocitos que reaccionan a mutaciones en genes que están enriquecidos en neuronas.

Mutación en genes enriquecidos en astrocitos

La AxD se considera el primer ejemplo de una ND causada principalmente por variantes en un gen enriquecido en astrocitos. AxD es una leucodistrofia rara caracterizada por la destrucción de la vaina de mielina alrededor de los axones, lo que resulta en anomalías del habla, dificultades para tragar, convulsiones y ataxia. La mayoría de los casos aparecen antes de los 2 años de edad y generalmente conducen a la muerte dentro de la primera década de la vida. La AxD es causada por mutaciones en *GFAP*, que codifica una proteína citoesquelética que está altamente enriquecida en astrocitos y comúnmente utilizada como marcador astrocítico en el cerebro. Esto conduce a la deposición de inclusiones citoplasmáticas dentro de los astrocitos conocidas como fibras de Rosenthal. Inicialmente, la AxD fue

descrita como un trastorno genético autosómico dominante. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que algunos pacientes portan mutaciones recesivas en *GFAP* que también pueden conducir a fenotipos consistentes con AxD. Si bien la mayoría de los casos de AxD son causados por polimorfismos de un solo nucleótido, también se han descrito eventos de inserción y delección en el gen. Curiosamente, los ratones que carecen de *Gfap* no muestran los mismos fenotipos que los observados con mutaciones *Gfap* específicas de la enfermedad, por lo que no está claro cuáles son las consecuencias moleculares de estas mutaciones *Gfap*, aunque un estudio encontró una regulación negativa del transportador de glutamato GLT1 en pacientes y modelos de ratón de AxD, lo que sugiere un vínculo con la excitotoxicidad. La mayoría de los modelos de ratón de AxD presentan un fenotipo leve, y recientemente se desarrolló un modelo de rata que presenta las principales características de la enfermedad humana, incluyendo la patología de la mielina y las alteraciones motoras. La introducción de la mutación R239H en *Gfap*, que está presente en pacientes con AxD grave y de inicio temprano, fue suficiente para causar disfunción de los astrocitos, así como efectos no autónomos celulares. Dirigirse a *Gfap* utilizando oligonucleótidos antisentido revirtió la patología, los déficits de sustancia blanca y las deficiencias motoras. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que en ciertos trastornos las alteraciones genéticas de los astrocitos pueden constituir el punto de partida de una cascada neurodegenerativa.

Mutación en genes expresados por muchas células

La categoría más común a considerar es aquella donde las NDs son causadas por mutaciones que ocurren en genes expresados por muchos tipos de células en el cuerpo, incluidos los astrocitos. Un ejemplo clásico es la EH, un trastorno raro causado por una expansión de repetición CAG en el exón 1 del gen *HTT*. En las neuronas, la mutación *HTT* tiene consecuencias celulares de amplio alcance, incluyendo aberraciones en la función sináptica, homeostasis iónica, autofagia y metabolismo. Sin embargo, la *HTT* es una proteína de andamio grande necesaria para diversas funciones biológicas en muchos tipos de células, incluidos los astrocitos. La expresión del mutante *Htt* en los astrocitos es suficiente para impulsar cambios en la expresión génica, así como para contribuir a la neurodegeneración. Por ejemplo, la expresión del mutante *Htt* específicamente en astrocitos estriatales causa déficits de función motora en ratones, lo que puede deberse a la disminución de la expresión de los transportadores de captación de glutamato y a la posible excitotoxicidad. Por el contrario, la eliminación selectiva del mutante *Htt* de los astrocitos (reteniendo la expresión en otras células) es suficiente para

mejorar el fenotipo patológico y atenuar la progresión de la enfermedad. Los estudios de trasplante en ratones demostraron que las células progenitoras gliales humanas que expresan *HTT* mutante fueron suficientes para inducir fenotipos y comportamientos asociados a la EH, mientras que el trasplante de progenitores gliales no enfermos a un modelo de ratón con EH fue suficiente para rescatar algunos de los fenotipos aberrantes, incluida la restauración de la homeostasis del potasio.

En la EP, las mutaciones en genes que incluyen el gen de la quinasa 1 inducida por PTEN (*PINK1*), el gen parkin (*PRKN*) y *LRKK2* son capaces de inducir un fenotipo parkinsoniano, y se ha demostrado que algunas afectan la función de los astrocitos de manera intrínseca a las células. Por ejemplo, los astrocitos diferenciados de las células iPS del paciente portadoras de mutaciones en *LRKK2* o en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA1*) mostraron alteraciones metabólicas, señalización aberrante del calcio y un aumento de la respuesta inflamatoria. Un estudio separado encontró alteración en la producción de vesículas extracelulares por astrocitos mutantes *LRKK2*, lo que lleva a una comunicación alterada con las neuronas dopaminérgicas que normalmente internalizan estas vesículas, lo que sugiere una falla en la comunicación astrocito-neurona. Un modelo de ratón con una mutación *LRKK2* específica del paciente muestra una funcionalidad reducida del transportador de glutamato GLT1, lo que puede contribuir a la excitotoxicidad.

Las mutaciones en la ELA también actúan tanto en los astrocitos como en las neuronas. Por ejemplo, las neuronas motoras primarias portadoras de mutaciones *Sod1* muestran alteraciones morfológicas leves, pero son funcionales en general. Los astrocitos de este modelo de ratón, sin embargo, secretan factores que son tóxicos tanto para las neuronas de tipo salvaje como para las neuronas mutantes *Sod1*. La toxicidad no autónoma celular ejercida sobre las neuronas motoras también se ha descrito con astrocitos de células iPS humanas que llevan una expansión de hexanucleótidos en el *loci C9orf72*. Los modelos *in vitro* revelaron que cuando se cocultivan con estos astrocitos mutantes, las neuronas motoras muestran múltiples cambios funcionales, incluyendo alteraciones generalizadas en la expresión génica, disminución de la producción electrofisiológica y reducción de la viabilidad. Una mutación de expansión de repetición de hexanucleótidos en astrocitos derivados de células iPS también impulsa una mayor liberación de especies reactivas de oxígeno y una capacidad reducida para apoyar las neuronas motoras en cultivo. Las mutaciones en el gen fusionado en sarcoma (*Fus*) aumentan la liberación de factores tóxicos de los astrocitos que impulsan la degeneración de la neurona motora inducida por la inflamación, y también aumentan la expresión del

receptor de glutamato AMPA que podría contribuir a la hiperexcitabilidad presente en ELA. Un componente de la producción tóxica de los astrocitos en la ELA es el polifosfato inorgánico, un biopolímero, un efecto observado en astrocitos tanto de modelos de ratón como de pacientes con diferentes mutaciones, proporcionando un objetivo potencial para la intervención terapéutica.

Los casos familiares de EA se han atribuido a mutaciones en *APP*, así como a los genes que codifican subunidades del complejo γ -secretasa responsable del procesamiento de la proteína amiloide, PS1 (*PSEN1*) y PS2 (*PSEN2*). El análisis unicelular de astrocitos derivados de células iPS demostró que estas proteínas son producidas por astrocitos, además de neuronas, a niveles más altos de lo que se apreciaba anteriormente, lo que sugiere que los astrocitos pueden contribuir a la carga amiloide y ser importantes impulsores de la EA familiar. Los estudios de asociación de todo el genoma han revelado algunos factores hereditarios comunes que subyacen al riesgo de desarrollar EA, con *APOE* entre unos pocos *loci* genéticos que explican una parte sustancial de la heredabilidad. La *APOE* es una proteína secretada portadora de lípidos implicada en la homeostasis del colesterol y también se localiza en placas amiloides. Aunque las neuronas expresan *APOE*, el producto proteico es producido y secretado principalmente por astrocitos y microglia. La variante *APOE*E4*, en particular, es la más predictiva de EA de inicio tardío. En un modelo de ratón de tauopatía transgénica (tau P301S), la introducción de la variante *ApoE*E4* exacerbó enormemente la patología a través de una ganancia tóxica de función. Por el contrario, las personas que portan la variante $\epsilon 2$ (*APOE*E2*) tienen un menor riesgo de EA. Los astrocitos derivados de células *APOE*E4* iPS muestran diferencias transcripcionales significativas, metabolismo alterado del colesterol, disminución de la capacidad de captación de amiloide y disminución del soporte neuronal, lo que demuestra que *APOE*E4* afecta directamente a la biología de los astrocitos. Además, el knockout selectivo de *ApoE* en astrocitos mejoró la memoria espacial, redujo la deposición de A β y bloqueó la astrogliosis en un modelo de ratón APP-PS1 de EA.

La asociación entre *APOE* y EA demuestra que los factores expresados por los astrocitos juegan un papel central en la patogénesis de la enfermedad y pueden actuar como factores de riesgo genéticos significativos. La variación en otros *loci* implicados en el metabolismo lipídico, como el gen de la clusterina (*CLU*), el gen del receptor relacionado con la sortilina (*SORL1*) y el gen del integrador puente 1 (*BIN1*), también se han asociado con el inicio tardío de AD. En muestras de corteza prefrontal post-mortem de pacientes con EA, se encontró que las isoformas *BIN1* específicas de los astrocitos estaban asociadas con EA. La sobreexpresión de *Clu* mediada por virus

adenoasociados específicos de astrocitos en el modelo de ratón 5xFAD de EA mejoró la patología de la placa amiloide y rescató los déficits asociados en el rendimiento sináptico, lo que sugiere un papel protector. Aunque un mecanismo está lejos de ser completamente dilucidado, en conjunto estos estudios sugieren que el metabolismo de los lípidos en los astrocitos es parte de una red genética crítica en la patología de la EA.

Mutación en genes enriquecidos en neuronas

El estudio de casos familiares raros de neurodegeneración descubrió variantes en el gen *tau* de la proteína asociada a microtúbulos (MAPT) en casos de demencia frontotemporal. La expresión de *MAPT* es específica de la neurona, y hay varias mutaciones asociadas con la demencia frontotemporal. Funcionalmente, estas mutaciones conducen a la hiperfosforilación de tau que resulta en la formación de ovillos neurofibrilares. Los astrocitos tienen una multitud de respuestas biológicas a oligómeros filamentosos o insolubles de tau. Los modelos de ratones transgénicos que sobreexpresan tau humana mutante muestran una pérdida del soporte astrocítico de las sinapsis. Además, el tratamiento de astrocitos primarios sanos con oligómeros tau exógenos provoca respuestas inmunes y liberación de citoquinas. Múltiples estudios han observado que la tau hiperfosforilada es engullida por astrocitos, lo que puede inducir cambios en la forma de los astrocitos. Esta patología se ha definido como astrogliopatía tau relacionada con el envejecimiento, y se observa no solo como parte de la EA y la demencia frontotemporal, sino también en otras enfermedades, como EA. Mientras que los niveles patogénicos de tau ejercen su influencia sobre los astrocitos, los cambios inducidos dentro de los astrocitos también pueden afectar la progresión de la enfermedad en las neuronas. Sobre la base de la observación de que la activación inmune aumenta con la progresión de la enfermedad, se ha investigado el papel del sistema inmune innato en la patogénesis tau, mostrando que la modulación de la señalización del complemento de los astrocitos y la microglía puede alterar el impacto que tau mutante tiene en las neuronas.

Disminución del apoyo sináptico con el envejecimiento

Aunque la astrogliosis reactiva es un sello distintivo de la patología en muchas NDs, es importante tener en cuenta que los astrocitos también muestran algunos marcadores de reactividad en el envejecimiento fisiológico. En estudios con ratones que utilizaron clasificación celular activada por fluorescencia o RiboTag para aislar el ARN de astrocitos para su análisis, se demostró que los astrocitos envejecidos regulan al alza los genes relacionados con las vías de señalización inmune y la eliminación de sinapsis, como los componentes de la cascada del complemento, incluido C3. La disminución del apoyo sináptico con el envejecimiento se predice por la regulación a la baja de la transcripción que codifica la principal enzima limitante de la velocidad para la síntesis de colesterol, *Hmgcr*. Por el contrario, las transcripciones asociadas con funciones homeostáticas generales de astrocitos como *Kcnj* (que codifica el canal de potasio Kir4.1) y *Slc1a2* y *Slc1a3* (que codifican los transportadores de glutamato GLT1 y GLAST) no se alteran en astrocitos envejecidos. Esto muestra que los astrocitos envejecidos se asemejan a los astrocitos reactivos en la regulación positiva de genes relacionados con la señalización proinflamatoria, la presentación de antígenos y las vías inmunes. Hay una mayor proporción de astrocitos en ratones envejecidos, en comparación con ratones jóvenes, que expresan genes reactivos (*Serpina3n* y *Cxcl10*) después de un insulto del sistema inmune con lipopolisacárido, lo que sugiere que los astrocitos envejecidos son más sensibles a la activación inmune. Estos resultados sugieren que en el envejecimiento fisiológico los astrocitos se vuelven naturalmente menos favorables a las sinapsis neuronales y más reactivos, creando un entorno que es poco adecuado para la función sináptica. Sin embargo, hay menos evidencia de que los astrocitos sufran alteraciones importantes en sus funciones homeostáticas en el envejecimiento, como el reciclaje de neurotransmisores, el mantenimiento de BBB o la amortiguación iónica en apoyo de la función neuronal.

Disminución del apoyo homeostático de astrocitos

Los astrocitos regulan al alza la cascada del complemento y los componentes inmunes en el envejecimiento fisiológico, pero este efecto se exagera en las NDs. Por ejemplo, en el tejido post-mortem humano de pacientes con EA, ELA, EP y EH, la proporción de astrocitos C3+ aumenta significativamente en la corteza prefrontal, la corteza motora, la sustancia negra y el caudado, respectivamente, en comparación con la de los controles de la misma edad. El aumento de la reactividad de los astrocitos es particularmente fuerte en la EA, con un aumento del 20% al 60% de los astrocitos C3+ en la EA. Se conocen cambios funcionales de astrocitos en la neurodegeneración, incluidos cambios en la señalización intracelular de calcio que pueden modular la actividad sináptica neuronal, el reciclaje de neurotransmisores, la amortiguación iónica, el mantenimiento de BBB y el apoyo metabólico, que pueden crear un entorno que no es propicio para la función sináptica en las NDs.

Un estudio de secuenciación de ARN de núcleo único (sNuc-seq) en tejido humano post-mortem de EA encontró cambios transcripcionales que sugieren deficiencias funcionales en la capacidad de los astrocitos para apoyar las sinapsis neuronales. En particular, las comparaciones de diferentes etapas de la patología identificaron una regulación positiva temprana del gen del canal de potasio dependiente de voltaje *KCNIP4*, seguida de una regulación negativa en etapa tardía, lo que indica una posible respuesta compensatoria a la disfunción sináptica temprana en la enfermedad, así como una disminución en la expresión del gen del receptor metabotrópico de glutamato *GRM3* en etapas tardías. El análisis transcripcional de astrocitos aislados agudamente del modelo de ratón APP-PS1 de EA reveló una fuerte regulación positiva de las transcripciones asociadas con ambientes proinflamatorios, sugiriendo un fuerte componente inmune en los astrocitos de EA.

Curiosamente, se ha demostrado con sNuc-seq que los astrocitos en la EA regulan al alza más genes de los que regulan a la baja, mientras que las neuronas son más propensas a regular negativamente los genes, lo que sugiere un fenotipo de ganancia de función para los astrocitos en la EA.

Del mismo modo, un estudio RiboTag en el modelo de ratón SOD1G37R de ELA encontró una tendencia dominante de expresión génica regulada al alza en astrocitos mutantes, con 62% de 108 genes expresados diferencialmente regulados al alza. Las

transcripciones que codifican la vía inflamatoria y los componentes de señalización inmune (*Junb*, *Cebpd* y *Cebpb*) aumentaron de nivel, y se observó una regulación a la baja de un coactivador transcripcional que modula genes relacionados con la biogénesis mitocondrial (*Ppargc1a*). Por el contrario, un estudio RiboTag de astrocitos en dos modelos de ratón separados de EH (R6/2 y Q175) y secuenciación de ARN post-mortem de tejido estriado humano demostró que el 97% de las 62 transcripciones significativamente cambiantes compartidas entre ratones y humanos fueron reguladas a la baja. Los autores del estudio proponen estos genes como un “conjunto central” de cambios consistentes entre dos modelos de ratón de EH que difieren en gravedad y patología. Los genes regulados a la baja del conjunto central se relacionaron con la señalización del calcio (*CAMK4*, *ATP2B1*, *ITPR1*, *CACNA1E*, *RYR3* y *CACNA2D3*), la señalización del receptor acoplado a proteínas G (*ADCY5* y *RGS9*) y el andamiaje postsináptico (*SHANK3*, *NETO1* y *DLG4*), lo que sugiere un deterioro generalizado de la modulación de los astrocitos de la actividad sináptica. Un estudio que utilizó astrocitos humanos derivados de células iPS de pacientes con EP mostró niveles reducidos de *SLC1A3*, lo que sugiere nuevamente un reciclaje de neurotransmisores deteriorado. Los astrocitos de EP también tenían regulación positiva de *RYR3* (que codifica un canal de calcio) e *ITPR2* (que codifica un receptor para la liberación de calcio del retículo endoplásmico), lo que sugiere una señalización hiperactiva de calcio en los astrocitos de la EP.

Aunque las funciones homeostáticas de los astrocitos parecen estar deterioradas en la neurodegeneración, es importante considerar que no todos los cambios en los astrocitos durante los trastornos neurodegenerativos son negativos, y que algunas alteraciones pueden ser un intento de compensar las alteraciones en el entorno cerebral. Por ejemplo, existe una regulación positiva de los componentes del sistema antioxidante en los astrocitos en la EA, que pueden ser protectores contra el estrés oxidativo. El TF NRF2 es un regulador maestro de la vía de respuesta antioxidante y regula muchos genes expresados diferencialmente identificados en los modelos de ratón APP-PS1 y tau P301S de patologías amiloides y tau de EA. La sobreexpresión de NRF2 específica de astrocitos en estos modelos de ratón disminuye la patología relacionada con la EA, sugiriendo un papel protector. La manipulación de la vía JAK-STAT para prevenir la reactividad de los astrocitos ha tenido resultados mixtos en los modelos de ratón con EA. El bloqueo de esta vía en ratones APP-PS1 condujo a una disminución de la deposición de placa amiloide y una mejora de los déficits sinápticos y el aprendizaje espacial, pero no logró atenuar la patología combinada de amiloide y tau en ratones EA triple transgénicos, lo que podría indicar algunas diferencias e interacciones entre las patologías amiloide y tau en relación con la reactividad de los

astrocitos. En el modelo de ratón SOD1G93A de ELA, la delección genética de tres citoquinas que promueven la formación de astrocitos reactivos inflamatorios (IL-1 α , TNF y C1q) extendió su vida útil en un 50%. Como este fue un modelo knockout global, no se pueden descartar los efectos sobre las células no astrocíticas, y el modelo de ratón SOD1G93A tampoco recapitula todas las características de la enfermedad humana, incluida la mala localización de TDP43.

Los estudios transcripcionales de astrocitos en diferentes NDs sugieren que puede haber cambios transcripcionales comunes en todas las enfermedades (reducción del reciclaje de neurotransmisores/homeostasis del glutamato y señalización desregulada del calcio) que se corresponden bien con las alteraciones funcionales conocidas descritas anteriormente. Sin embargo, también hay atributos distintos de las firmas transcripcionales de astrocitos en todos los trastornos, con señalización inflamatoria prolongada y modulación inmune exacerbada que son más prominentes en los astrocitos de EA y ELA que en los astrocitos EH y EP. Además, los mecanismos compensatorios pueden ser más prominentes en las primeras etapas de la enfermedad que en las últimas etapas de la enfermedad y, por lo tanto, la dinámica temporal de los cambios en la expresión génica en las NDs debería ser un enfoque importante en el futuro.

Heterogeneidad regional y reactividad

La noción de que los astrocitos de distintas regiones cerebrales están codificados molecularmente para apoyar a las neuronas en esa misma región conduce a una hipótesis que puede explicar por qué regiones cerebrales particulares se ven afectadas de manera desproporcionada en diferentes NDs. En los estudios de astrocitos de ratón envejecidos discutidos anteriormente, se encontró que aunque los astrocitos de todas las regiones del cerebro regulan al alza los genes relacionados con las vías inmunes, lo hacen en diferentes grados. Los astrocitos corticales mostraron la menor cantidad de cambios con la edad, mientras que los del cerebelo, hipocampo y cuerpo estriado, regiones afectadas por diferentes NDs, mostraron muchos más. Es importante destacar que estos estudios sugieren que algunas regiones del cerebro pueden tener una mayor vulnerabilidad a los insultos inmunes y al envejecimiento que otras, algo que debe considerarse en el contexto de las NDs.

Un estudio sNuc-seq identificó subpoblaciones de astrocitos en la EA y mapeó módulos genéticos identificados en conjuntos de datos de transcriptómica espacial de ratones y corteza humana. Esto mostró un alto grado de heterogeneidad regional, con múltiples

subgrupos de astrocitos que tienen expresión diferencial en al menos una capa cortical. Por ejemplo, un subgrupo en EA que mostró transcripciones reguladas al alza asociadas con la respuesta a iones metálicos y vías de guía de axones reguladas a la baja se correlacionaron con astrocitos de capa 1 y materia blanca en el conjunto de datos de transcriptómica espacial. Un subconglomerado con componentes de la vía inmune regulados al alza no mostró segregación, y podría localizarse espacialmente en todas las capas corticales. Cabe señalar que los conjuntos de datos de transcriptómica espacial utilizados en estos estudios fueron de humanos y ratones no enfermos, y de ratones que recibieron lipopolisacáridos periféricos para causar una respuesta inflamatoria. En el futuro, este mismo tipo de estudio de integración de datos podría realizarse en conjuntos de datos de transcriptómica espacial EA a medida que estén disponibles.

Además de la heterogeneidad regional, también hay un amplio espectro de estados de astrocitos en las NDs que se han identificado con el uso de sNuc-seq. Estos se correlacionan tanto con la etapa de la enfermedad como con la proximidad a la patología. Los estudios en tejido post-mortem humano identificaron subgrupos de astrocitos patológicos específicos de EA, caracterizados por los niveles más altos de expresión de *GFAP* en todos los grupos, junto con la regulación positiva de otros marcadores de astrocitos reactivos, como *CRYAB*, *CD44* y *TNC*, y la regulación a la baja de los genes que codifican transportadores de glutamato (*SLC1A2* y *SLC1A3*) y moléculas de soporte sinápticas como *NRXN1* y *CADM2*, así como *SPARCL1* y *PTN*, que codifican proteínas secretadas que regulan las sinapsis en el cerebro sano. También se encontró una subpoblación patológica de astrocitos en el hipocampo de ratones 5xFAD y denominada “astrocitos asociados a enfermedades” (AAD). Estos AADs tenían niveles distintivamente altos de expresión de *Gfap*, junto con una regulación positiva del marcador reactivo de astrocitos *Serpina3n*, *Ctsb* (que codifica una proteasa de cisteína lisosomal involucrada en el procesamiento de APP), *Vim* (que codifica la proteína de filamento intermedio VIM) y *Gsn* (que codifica una proteína despolimerizante de actina). El análisis espacial de astrocitos positivos para *GFAP*, *SERPINA3N* y *VIM* demostró que los AADs se encuentran cerca de las placas amiloides. Los AAD regulan al alza más genes de los que regulan a la baja, lo que nuevamente indica la adquisición de un perfil transcripcional alterado. Los AADs aparecen en ratones 5xFAD a los 4 meses, antes de cualquier deterioro cognitivo medible, lo que sugiere que la adquisición temprana de un fenotipo AADs puede contribuir a la progresión de la enfermedad. También se encontró que los AADs están presentes en ratones de tipo salvaje a los 13-14 meses, proporcionando una fuerte evidencia de que los astrocitos en la EA experimentan un envejecimiento acelerado.

También se han identificado subpoblaciones patológicas de astrocitos en otras NDs. sNuc-seq en la corteza cingulada humana identificó cuatro estados transcripcionales de astrocitos en EH. Las subpoblaciones se describieron como estados de transición de astrocitos homeostáticos a varios grados de reactividad de astrocitos y se definieron por cambios en la expresión de *SLC1A2*, *GFAP* y *MT2A*, un gen que codifica una proteína de unión a iones de metales pesados con propiedades antioxidantes. Un análisis de transcriptómica espacial en la médula espinal del modelo de ratón SOD1G93A y tejido humano post-mortem de pacientes con ELA identificó una alteración en los perfiles transcripcionales de astrocitos al principio del curso de la enfermedad, incluida una regulación positiva de genes reactivos, incluido *GFAP*, que fue más pronunciada cerca de las neuronas motoras que degeneran en ELA.

Las subpoblaciones de astrocitos detectadas en las NDs a menudo se caracterizan como reactivas, lo que se considera un rasgo negativo. Sin embargo, la reactividad de los astrocitos puede tener efectos beneficiosos y perjudiciales dependiendo del contexto, en particular la etapa de progresión patológica del trastorno. En conjunto, estos estudios sugieren que los astrocitos homeostáticos y prosinaptogénicos son más prominentes en el cerebro joven, pero con el envejecimiento hay una transición a un estado reactivo que crea un ambiente menos favorable para las sinapsis neuronales. En las NDs hay subpoblaciones de astrocitos asociadas a enfermedades que tienen un estado reactivo exagerado y están localizadas espacialmente cerca de la patología.

Análisis proteómico y espacial de astrocitos

Aunque los estudios de ARN han proporcionado información sobre las alteraciones moleculares que ocurren en la neurodegeneración, no reflejan los cambios que pueden ocurrir a nivel post-transcripcional, lo que lleva a un mayor interés en los enfoques proteómicos, incluso en la EA. El análisis ponderado de la red de correlación génica en un conjunto de datos proteómicos de pacientes humanos con EA produjo 13 módulos de co-expresión de proteínas que podrían clasificarse en seis categorías principales: sinapsis, función mitocondrial, metabolismo del azúcar, matriz extracelular, citoesqueleto y unión / empalme de ARN.

Curiosamente, el módulo de metabolismo del azúcar (que contiene proteínas involucradas en el metabolismo de la glucosa y los carbohidratos) se enriqueció en proteínas relacionadas con astrocitos y microglía y tuvo la correlación más fuerte con el grado de deterioro cognitivo. Se incrementó temprano en

la EA asintomática, destacando este módulo como una ventana de oportunidad para la intervención terapéutica para mitigar la progresión a la demencia. Otro estudio de proteómica en muestras de cerebro humano investigó las diferencias de proteínas en la EA, así como varias otras NDs con o sin demencia como característica principal. El análisis del riesgo genético de EA en el conjunto de datos mostró una fuerte correlación con un módulo inmune glial que está enriquecido en proteínas de astrocitos y está regulado al alza temprano en la etapa asintomática de la EA, aunque este módulo no mostró una correlación significativa con NDs sin demencia como ELA y EP. Esta podría ser una diferencia importante entre los estudios a nivel de ARN y el nivel de proteína porque un estudio transcripcional en varias NDs encontró que los genes inmunes estaban comúnmente regulados al alza entre NDs. Más allá del nivel de proteína, el análisis fosfoproteómico ha identificado distintos patrones temporales para la fosforilación de proteínas involucradas en la disfunción del empalme y la regulación del calcio en la EA, añadiendo un nivel adicional de complejidad a la regulación de proteínas.

La localización espacial de los cambios de proteínas y ARN con respecto a la patología, como las placas amiloides, los ovillos tau, las neuritis distróficas y las angiopatías cerebrales, será informativa para diseccionar las respuestas heterogéneas de los astrocitos en la neurodegeneración, y si estas dependen de la patología específica. Por ejemplo, en ratones 5xFAD, el marcado inmunohistoquímico de los astrocitos reactivos GFAP+ y SERPINA3N+ mostró que estaban cerca de las placas amiloides. Otro estudio utilizó análisis proteómicos correlacionados con la estadificación de la enfermedad para identificar una lista de proteínas más estrechamente asociadas con la acumulación de A β en placas. El análisis inmunohistoquímico verificó que las dos proteínas con la mayor correlación con la acumulación de A β , MDK y NTN1, se localizaron en placas amiloides. Las nuevas tecnologías, como GeoMx y la citometría de masas de imágenes, permitirán que este tipo de análisis se realicen a mayor escala que la inmunofluorescencia tradicional.

Estos estudios enfatizan la necesidad de centrarse en la regulación post-transcripcional y post-traducciona en NDs. Una advertencia, sin embargo, es que la mayoría de los estudios de proteómica no se llevan a cabo de una manera específica del tipo de célula, sino que analizan el tejido a granel y utilizan la correlación con los datos de secuenciación de ARN para determinar el tipo de célula con mayor probabilidad de contribuir al cambio. La aplicación de tecnologías emergentes para marcar proteínas de una manera específica del tipo celular, como la incorporación de aminoácidos no canónicos y el etiquetado de proximidad con biotina, permitirá realizar dichos estudios en modelos animales de ND. Además, la mayoría de los estudios no dan información

sobre la localización de las proteínas, por ejemplo, si hay alteraciones en la secreción de proteínas o en el tráfico de membranas, lo cual es particularmente importante ya que los astrocitos regulan las sinapsis a través de la liberación de muchas proteínas secretadas diferentes. Esto sugiere que se deben hacer esfuerzos para realizar análisis subcelulares de la localización de proteínas en ND. La combinación de estos enfoques con proteómica de alto rendimiento, fosfoproteómica, lipidómica y metabolómica, así como análisis espaciales, proporcionará información importante para dilucidar los mecanismos patológicos de las NDs.

Vías para la intervención terapéutica

Enfoques farmacológicos

Una forma de modular los astrocitos es utilizar un enfoque farmacológico con fármacos que actúen sobre dianas enriquecidas con astrocitos. Por ejemplo, los estudios para restaurar la señalización del calcio de los astrocitos a un rango fisiológico en un modelo de ratón APP-PS1 utilizaron la inhibición a largo plazo del canal TRPA1 con el inhibidor HC030031, o el tratamiento a largo plazo con un antagonista del receptor P2Y154, y mostraron mejoras prometedoras en el fenotipo, incluida la disminución de la hiperexcitabilidad neuronal. En la EA humana, el 22-54% de los pacientes presentan actividad epileptiforme subclínica, y se ha demostrado que los pacientes con EA y convulsiones muestran una disminución más rápida de la función cognitiva, por lo que la disminución de la hiperexcitabilidad puede ser beneficiosa. Una desventaja potencial de un enfoque farmacológico en humanos es la incertidumbre en torno a la especificidad del fármaco, particularmente si el objetivo es expresado por células además de los astrocitos. Por ejemplo, TRPA1 también se expresa en neuronas periféricas involucradas en vías nociceptivas, y P2Y1 es expresado por neuronas motoras hipoglosas que inervan los músculos de la lengua y son importantes para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. El progreso realizado en la caracterización de los cambios transcriptómicos y proteómicos en los astrocitos en relación con la neurodegeneración probablemente identificará más objetivos farmacológicos específicos de astrocitos, lo que permitirá desarrollar más terapias.

Proteínas diana en astrocitos

Como se describió anteriormente, muchas de las mutaciones subyacentes a las NDs tienen efectos autónomos celulares en los astrocitos. Por lo tanto, dirigirse a los productos de estas variantes debería ser

suficiente para retrasar la progresión de la enfermedad. Un estudio utilizó proteínas de dedos de zinc dirigidas al mutante *Htt* específicamente en astrocitos, y esto fue suficiente para prevenir la mayoría de las alteraciones transcripcionales asociadas a la EH. Además de dirigirse directamente a estas proteínas neurotóxicas en el contexto de la enfermedad, otros *loci* en el genoma pueden ser dirigidos a modificar la patogénesis de la enfermedad alterando la función (o disfunción) de los astrocitos. La identificación de estos modificadores en los astrocitos (y otros tipos de células del cerebro) es importante no solo para encontrar posibles dianas terapéuticas, sino también porque la misma manipulación puede tener diferentes efectos de una manera específica de la célula. Por ejemplo, en la EH la sobreproducción de esfingosina quinasa 1 es perjudicial en las neuronas, pero invierte la patogénesis en los astrocitos al promover la autofagia y el aclaramiento de la proteína mutante.

Segmentación de TF maestros

Dados los cambios transcripcionales y de nivel de proteínas generalizados que ocurren en los astrocitos en las NDs, una estrategia prometedora es modular redes completas de cambios de ARN y proteínas que se alteran al dirigirse a los TFs. La investigación en el campo de la heterogeneidad de los astrocitos ha comenzado a dilucidar los TFs específicos de la región en los astrocitos, así como los TF maestros que pueden modificar vastos programas transcripcionales. La AIF es esencial para impulsar la producción de astrocitos reactivos en la zona subventricular después del accidente cerebrovascular isquémico, y se cree que estos son protectores e impulsan la plasticidad que existe en la fase de recuperación posterior al accidente cerebrovascular. Además, los astrocitos en la médula espinal que carecen de NFIA muestran una incapacidad para conducir la remodelación de BBB después de una lesión de la sustancia blanca, y esto contribuye a una falla en la remielinización de los tractos de la sustancia blanca. Curiosamente, NFIA también se expresa en los astrocitos del hipocampo. El knockout de NFIA en astrocitos del hipocampo resultó en alteración de la plasticidad sináptica y la memoria. La vulnerabilidad particular del hipocampo en la EA plantea la cuestión de si la focalización transcripcional de NFIA puede estar desregulada en la EA. Otro enfoque es apuntar a los TF maestros que regulan al alza vías de protección específicas. Recientemente se demostró que los objetivos descendentes NRF2 están alterados en los modelos de ratón APP-PS1 y tau P301S de EA. La sobreexpresión específica de astrocitos de NRF2 mejoró las patologías amiloide y tau al regular al alza la respuesta antioxidante y los genes de proteostasis. Una advertencia para apuntar a los TF de astrocitos es que la remodelación de la cromatina ocurre con el envejecimiento y, por lo tanto, ciertas áreas del genoma pueden ser inaccesibles con la edad. Nuevas variantes

del sistema CRISPR-Cas9, como Cas9-TV, que utiliza un activador transcripcional fusionado a la proteína Cas9, permiten una activación génica más eficiente en regiones cerradas de cromatina. Cas9 fusionado con acetiltransferasas también ha demostrado ser eficaz para la activación génica. Será necesario un esfuerzo concertado para catalogar los cambios de cromatina en los astrocitos a lo largo del desarrollo, en el envejecimiento y en las NDs utilizando métodos como el ensayo unicelular para la cromatina accesible a transposasa mediante secuenciación. Las bases de datos de estos cambios en la cromatina serán útiles para identificar áreas del genoma que requerirán remodelación de la cromatina para apuntar de manera eficiente.

Injerto de astrocitos

Como alternativa a la corrección de los cambios en los astrocitos residentes, los grupos han introducido astrocitos jóvenes en cerebros afectados por NDs para ver si son suficientes para corregir los déficits. Las células progenitoras gliales humanas se injertaron en cerebros de ratones con EH, y una parte de estas células se diferenciaron en astrocitos. Este abordaje fue suficiente para reducir la disfunción conductual y restaurar la función en las neuronas espinosas del medio estriado. En un modelo de ratón de neurodegeneración inducida por amiloide, la implantación autóloga de células gliales entéricas similares a los astrocitos aisladas del intestino detuvo la progresión de la enfermedad. Los métodos de injerto siguen siendo prometedores, pero presentan desafíos significativos, como problemas con la integración del huésped, la supervivencia de las células y el rechazo inmune.

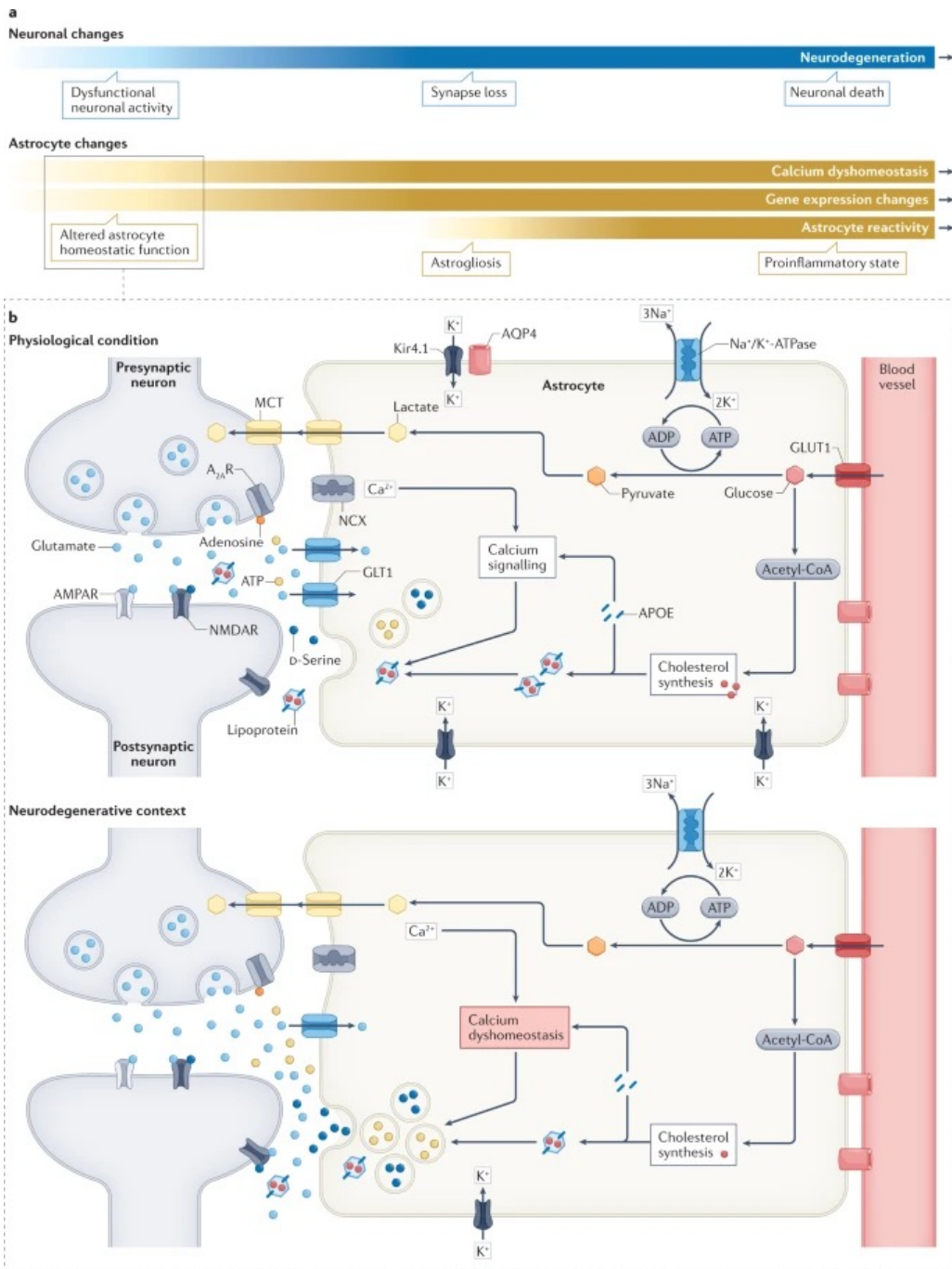
Conversión glía-neurona

Un efecto devastador de la progresión de las NDs es la muerte de las neuronas. Varios grupos han intentado la conversión glía-neurona con el objetivo de producir nuevas neuronas que puedan integrarse en circuitos neuronales y formar nuevas sinapsis. Sin embargo, un estudio de rastreo de linaje sugirió que las estrategias de focalización viral utilizaron neuronas endógenas dirigidas en lugar de convertir astrocitos en neuronas. La estrategia aún puede ser prometedora si se puede aprovechar para apuntar al tipo de célula correcto con alta eficiencia. Por ejemplo, la regulación positiva de TF se utilizó con éxito para convertir la glía NG2 en neuronas en modelos de lesión cortical por puñalada. Por lo tanto, sigue siendo plausible realizar la conversión directa astrocito-neurona si se identifican los TF correctos y/o proteínas de unión al ARN y su sobreexpresión o regulación a la baja se dirige específicamente a los astrocitos.

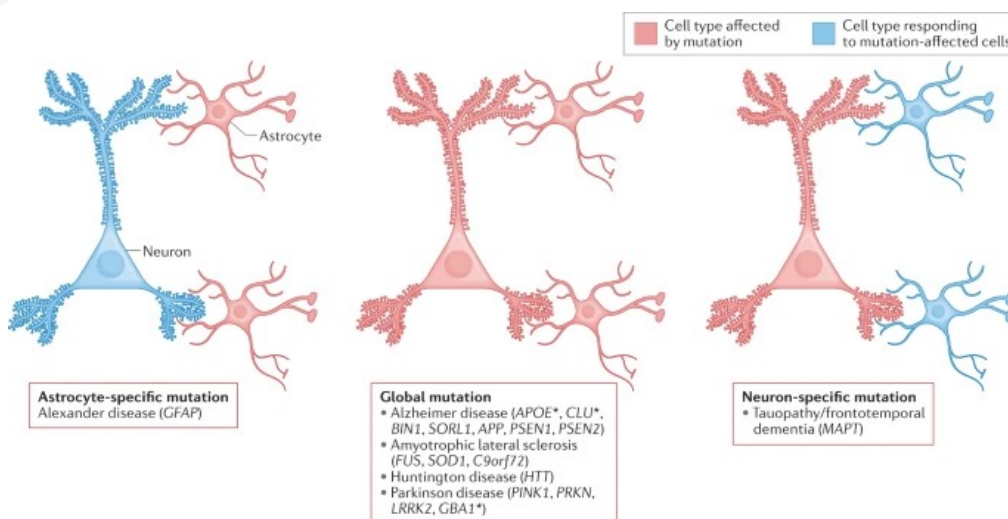
Conclusiones

Las NDs pueden considerarse como trastornos autónomos celulares que afectan a las neuronas, y una comprensión holística de estos trastornos debe considerarlos como una interrupción del entorno del SNC. Debido a que los astrocitos son esenciales para mantener la homeostasis del SNC, las alteraciones en las funciones de los astrocitos contribuirán a la progresión de la patología, o incluso pueden iniciarla. Las alteraciones de los astrocitos abarcan tanto la ganancia tóxica de la función como el deterioro de las funciones esenciales. En conjunto, las mutaciones genéticas, las alteraciones a nivel de ARN y a nivel de proteína, y los cambios estresantes en el medio ambiente dan como resultado alteraciones en la función de los astrocitos que contribuyen a la neurodegeneración.

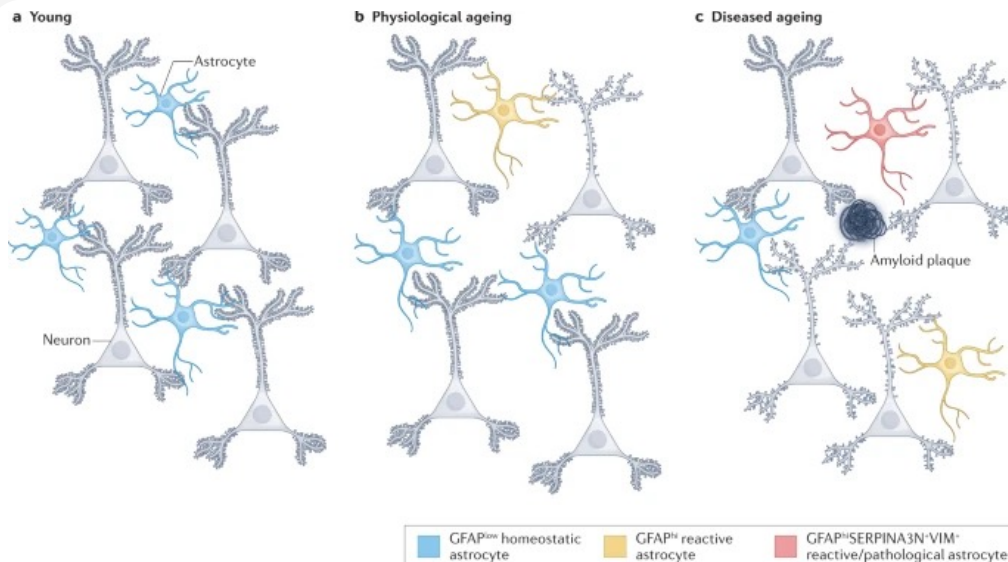
La atención específica centrada en la heterogeneidad regional de los astrocitos, el amplio espectro de la respuesta de los astrocitos a la neurodegeneración y la dinámica temporal de los cambios en la expresión de genes y proteínas en relación con la progresión patológica es necesario para avanzar. Quedan preguntas pendientes sobre por qué ciertas regiones del cerebro son más vulnerables a la neurodegeneración que otras, y por qué las NDs específicas afectan a distintas regiones cerebrales. La comprensión de la heterogeneidad regional de los astrocitos y los TF de astrocitos específicos de la región puede proporcionar información sobre estos fenómenos. Además, está claro que existe un amplio espectro de la respuesta de los astrocitos a las NDs. Se necesitarán estudios centrados en los estados de astrocitos de una manera específica del contexto (lesión aguda versus enfermedad crónica) y específica de la enfermedad (diferencias entre las ND) para desentrañar los fundamentos moleculares de la respuesta de los astrocitos y arrojar luz sobre si esto puede aprovecharse o manipularse para generar un resultado positivo de neuroprotección en el contexto de la neurodegeneración. Los estudios centrados en identificar cambios moleculares en astrocitos en diferentes etapas de la progresión de la enfermedad ayudarán a determinar si los astrocitos están iniciando patología o respondiendo a cambios relacionados con la enfermedad en su entorno, y cómo contribuyen a la progresión de la neurodegeneración en diferentes etapas. La identificación de si y cómo se alteran los astrocitos en las primeras etapas de la neurodegeneración antes de que se observe una reactividad manifiesta resaltarán los posibles mecanismos que pueden abordarse con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad.



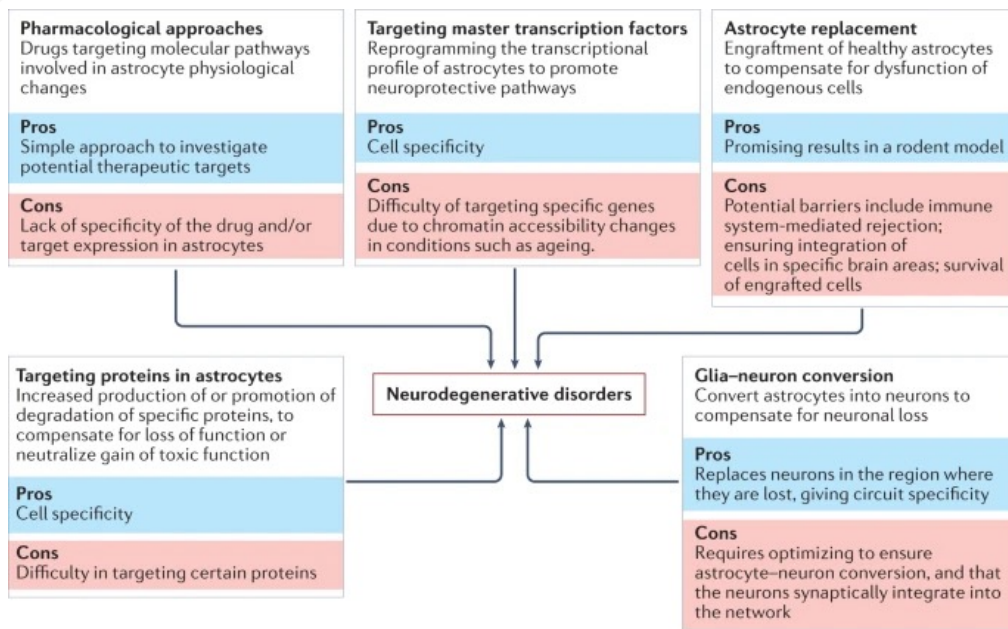
Alteraciones fisiológicas de los astrocitos asociadas con la progresión de la neurodegeneración.



Alteraciones fisiológicas de los astrocitos asociadas con la progresión de la neurodegeneración.



Transición de fenotipos moleculares de astrocitos en el envejecimiento y la enfermedad.



Estrategias terapéuticas dirigidas a astrocitos en trastornos neurodegenerativos.

Brandebura, A.N., Paumier, A., Onur, T.S. et al. Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 24, 23–39 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41583-022-00641-1>



10 ACTUALIDAD COVID-19

Un gran arsenal vírico y un excelente sistema de evasión inmune.

• • • • •

El SARS-CoV-2 maneja proteínas versátiles para frustrar el contraataque de nuestro sistema inmunológico. Alfa, Beta, Delta, Ómicron, BA.5: con cada nueva variante o subvariante del SARS-CoV-2, el coronavirus parece perfeccionar su capacidad de infectar y propagarse entre las personas. Aunque las vacunas, los medicamentos y la inmunidad de infecciones previas están permitiendo que cada vez más personas esquiven casos graves de COVID-19, el coronavirus ya ha matado a más de 6 millones de personas, según la Organización Mundial de la Salud, y el verdadero número de víctimas puede superar los 18 millones. A algunos virólogos les preocupa que COVID-19 esté aquí para quedarse, ya que el SARS-CoV-2 podría enfermar a las personas una o más veces al año como lo hacen los adenovirus y otros coronavirus que causan el resfriado común.

Después de que el SARS-CoV-2 infecta una célula, libera su genoma de ARN, lo que provoca la producción de proteínas que construyen virus frescos e interrumpen las defensas celulares. Una clave del éxito del virus es su capacidad para neutralizar la respuesta inmune del cuerpo, gracias a su arsenal de proteínas. En los últimos 3 años, los investigadores han comenzado a explorar esas contramedidas virales. Han demostrado que muchas de las moléculas del SARS-CoV-2 logran proteger al virus, al menos temporalmente, de la inmunidad del huésped, permitiendo que el invasor se replique y se propague a más personas.

Una batalla campal entre el virus y el huésped estalla cuando el SARS-CoV-2 invade las células vulnerables del cuerpo, transformándolas en fábricas de virus. La incursión, iniciada cuando las proteínas de pico en el virus se adhieren a objetivos celulares, dispara una alarma,

provocando una contraofensiva radical por parte del sistema inmune múltiple. Las células que están bajo ataque comienzan a liberar potentes proteínas inmunes llamadas interferones que aumentan la resistencia al coronavirus. Una vez que ciertos soldados inmunes llamados células T CD8 positivas detectan signos de SARS-CoV-2, cazan y destruyen las células infectadas del cuerpo, reduciendo la producción de nuevos virus. Otros guerreros inmunes conocidos como células B comienzan a producir anticuerpos que se acumulan en las partículas de virus, bloqueándolas de las células. Con demasiada frecuencia, el virus logra frustrar estas defensas. A medida que se replica ferozmente en millones de personas, su proteína espiga ha recogido mutaciones que permiten al virus evadir los anticuerpos neutralizantes evocados por vacunas o infecciones previas. Y al igual que muchos virus, el SARS-CoV-2 es experto en bloquear, esquivar y engañar nuestras protecciones inmunológicas de otras maneras.

La base del contraataque del SARS-CoV-2 es el conjunto versátil de proteínas que obliga a las células infectadas a fabricar a partir de su código de ARN. Los investigadores aún no están de acuerdo sobre cuántas proteínas producen las víctimas celulares del virus, las estimaciones oscilan entre 26 y más de 30, pero el SARS-CoV-2 despliega más armas que la mayoría de los otros virus de ARN. El virus del Ébola, por ejemplo, se conforma con sólo siete proteínas.

Para investigar cómo una proteína particular del SARS-CoV-2 altera nuestras defensas inmunes, los investigadores generalmente diseñan células para producir cantidades inusualmente grandes de la molécula. Luego catalogan los efectos sobre las respuestas celulares, como la salida de interferón. Tales estudios sugieren que la mayoría de las proteínas en el arsenal

del virus desempeñan funciones inmunosupresoras, incluso actores tan improbables como la proteína de membrana que ayuda a que las nuevas partículas virales se ensamblen y la enzima de edición que corta las proteínas recién hechas hasta el tamaño.

Sin embargo, no todas estas funciones han sido confirmadas. **Perlman** advierte que la sobreproducción de una sola proteína viral podría no desencadenar los mismos efectos celulares que una infección natural por el virus. La verificación de los hallazgos requerirá experimentos con el virus en sí, genéticamente ajustado para carecer de proteínas individuales, pero los investigadores han realizado pocos estudios de este tipo, que requieren elaboradas precauciones de bioseguridad. Las proteínas inmunosupresoras también pueden depender de asociaciones con una o más moléculas virales.

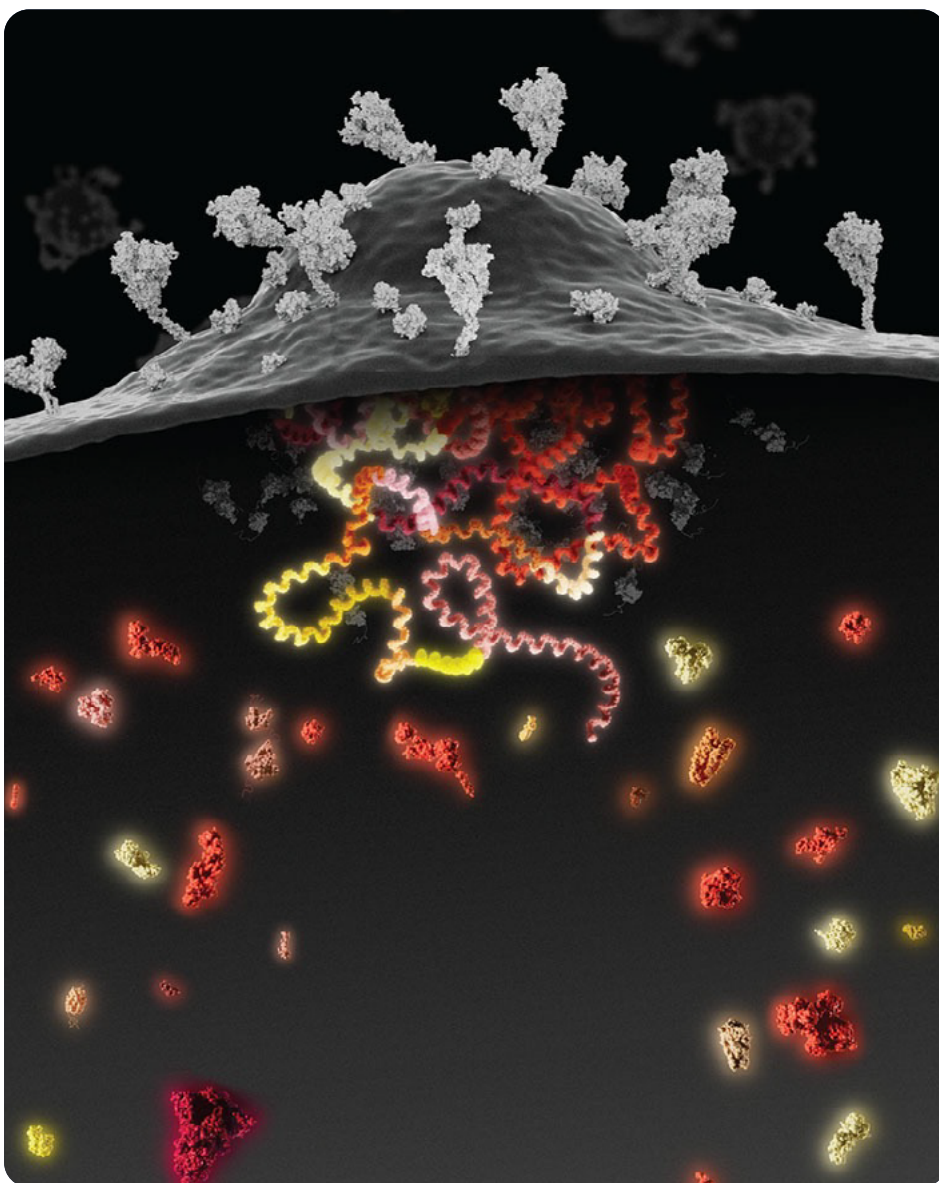
Sin embargo, ya está claro que el SARS-CoV-2 hace todo lo posible para sabotear la respuesta de interferón del cuerpo, que es fundamental para nuestra defensa contra los virus. Los interferones activan cientos de genes que pueden obstaculizar cada paso en el ciclo de infección de un virus. Algunos fortalecen las defensas externas de las células y les permiten rechazar los virus que intentan entrar. Otros aumentan las defensas internas de las células que se infectan, frenando la producción de moléculas virales o evitando que se ensamblen en nuevas partículas virales. Sin embargo, otros genes estimulados por interferón impiden que los virus recién nacidos salgan de una célula infectada. Los interferones también ayudan a reclutar células T y B para la batalla del cuerpo contra el virus.

Los estudios de pacientes con COVID-19 han subrayado la importancia de los interferones para combatir el SARS-CoV-2. Por ejemplo, las respuestas de interferón son defectuosas en un porcentaje considerable de pacientes con enfermedad grave. Hasta el 20% de las personas más enfermas portan anticuerpos que se adhieren e incapacitan a sus propios interferones, según los investigadores.

Muchos otros patógenos, incluidos los virus que causan la gripe, el ébola y la hepatitis C, apuntan a la respuesta al

interferón. Sus diversas proteínas interrumpen múltiples pasos, incluida la detección de ARN viral por parte de una célula, la transmisión de la señal de alerta al núcleo, la síntesis de interferones y la activación de genes estimulados por interferón. Además, múltiples proteínas del coronavirus pueden bloquear el mismo paso.

Algunas proteínas del SARS-CoV-2 utilizan trucos para eludir la respuesta del interferón. La proteína no estructural 15 (Nsp15), por ejemplo, corta secuencias distintivas de moléculas de ARN viral



recién creadas, ayudando a disfrazar el ARN de los detectores de patógenos celulares que de otro modo desencadenarían la producción de interferón. Incluso algunas proteínas cuyo papel principal es estructural se unen a la contraofensiva. Por ejemplo, el trabajo diario de la proteína de la nucleocápside es empacar el ARN del patógeno en el interior de la partícula viral. Pero un estudio de este año reveló que una enzima celular corta la proteína de la nucleocápside en fragmentos que pueden bloquear la producción de interferón por las células infectadas.

El SARS-CoV-2 no solo prohíbe la respuesta al interferón. También puede obstaculizar otras defensas inmunitarias. Algunos estudios sugieren, por ejemplo, que las proteínas virales como ORF3a, ORF7a y la proteína de la envoltura obstaculizan un proceso llamado autofagia, en el que las células infectadas digieren su propio contenido, descomponiendo los virus y las proteínas virales individuales en el proceso. El SARS-CoV-2 también puede interferir con MHC-I, una proteína que muestra fragmentos del invasor en la superficie de las células infectadas y convoca a las células T. Las proteínas virales como ORF6 y ORF8 pueden frenar la producción de MHC-I en las células o bloquear su transferencia a la superficie celular, evitando que las células T reconozcan y maten las células infectadas.

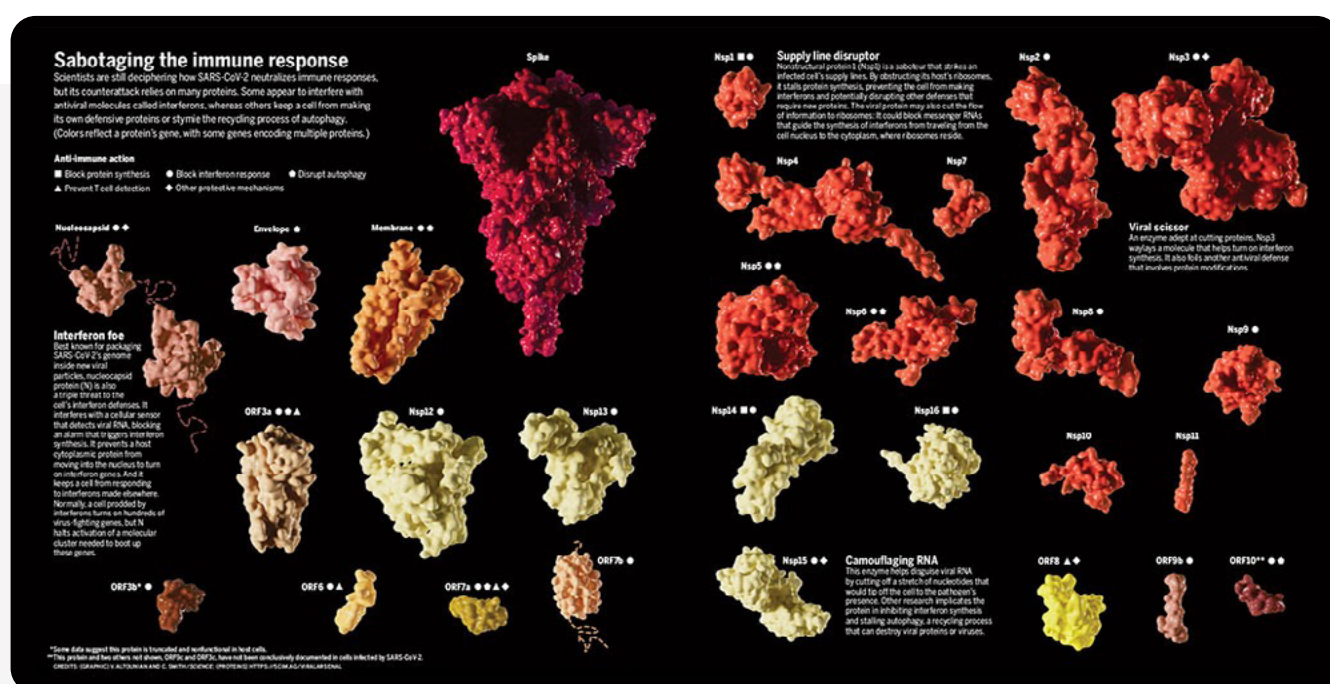
El virus obtiene el máximo provecho de su pequeño repertorio de proteínas, muchas de las cuales cumplen una doble o triple función. Nsp14 tipifica estas moléculas multitarea. Al igual que muchas de las otras proteínas del virus, Nsp14 realiza varias tareas que no tienen nada que ver con la evasión inmune. Se asocia con Nsp10 para ayudar al virus a reproducirse corrigiendo errores en copias recién sintetizadas del genoma de ARN viral. Nsp14 también combina fuerzas con otras proteínas, incluyendo Nsp9 y Nsp12, para marcar el ARN con una tapa molecular que permite a los ribosomas, las fábricas de proteínas de la célula, leerlo y producir proteínas virales.

Esos trabajos deberían mantener ocupado a Nsp14. Un estudio de 2021 realizado por el inmunólogo **Jack Chun-Chieh Hsu** de la Universidad de Yale y sus colegas reveló otra posible función: la molécula de alguna manera detiene la producción de sus propias proteínas por parte de una célula infectada. Hsu dice que este bloqueo puede beneficiar al SARS-CoV-2 al obligar a una célula a desviar sus recursos para producir proteínas virales. También puede evitar que la célula active los genes estimulados por interferón. Otra de las armas del SARS-CoV-2, Nsp1, también parece inducir un efecto similar de bloqueo de la inmunidad al bloquear los ribosomas, evitando que produzcan las propias proteínas de la célula huésped. Sin embargo, por razones que los científicos no entienden, la célula todavía es capaz de producir proteínas virales.

Los investigadores pueden convertir su conocimiento de las tácticas antioinmunes del SARS-CoV-2 contra el virus. Varios grupos han examinado compuestos y fármacos existentes para determinar su actividad contra Nsp15. Hasta ahora, sin embargo, nadie ha creado medicamentos diseñados específicamente para frustrar los efectos antioinmunes del SARS-CoV-2. (La combinación de medicamentos de Pfizer de nirmatrelvir y ritonavir, mejor conocida como Paxlovid, se dirige a una enzima viral, Nsp5, que tiene propiedades de frustración inmunológica, pero el objetivo de la compañía era bloquear el papel central de la proteína en la replicación del SARS-CoV-2).

Los científicos aún no tienen la imagen completa de las estratagemas del SARS-CoV-2 para eludir las defensas del cuerpo, pero a medida que la pandemia se prolongue, tendrán muchas oportunidades, y mucha urgencia, para aprender más.

Mitch Leslie, Val Altounian, Chrystal Smith. Science, Oct. 14, 2022.



Un ensayo resuelve el debate sobre el mejor diseño para el ARNm en las vacunas COVID.

.....

El mayor defensor del ARNm “no modificado” para las vacunas contra enfermedades infecciosas ha cambiado de opinión. Es solo un pequeño ajuste químico, pero ha provocado una gran división en la comunidad de investigación de ARNm. Los defensores argumentan que una simple modificación química en la columna vertebral del ARNm es crucial para el éxito de las vacunas de ARNm, lo que les permite desencadenar una potente respuesta inmune sin efectos secundarios masivos. Las exitosas vacunas COVID-19 fabricadas por *Pfizer-BioNTech* y *Moderna*, las cuales tienen esta modificación. Pero algunos fabricantes de ARNm han sostenido durante mucho tiempo que el ARNm no modificado provoca una respuesta inmune superior a los patógenos, una brecha con implicaciones para el desarrollo de vacunas de ARNm.

Ahora el mayor campeón del enfoque no modificado ha cambiado su tono. *CureVac*, que es una de las compañías especializadas en ARNm más antiguas del mundo y tiene su sede en Tübingen, Alemania, está abandonando el ARNm no modificado y adoptando la versión modificada para toda su cartera de vacunas contra enfermedades infecciosas después de los decepcionantes resultados de los ensayos de vacunas COVID-19.

El ARNm modificado es la tecnología de mejor rendimiento para las vacunas profilácticas, según **Franz-Werner Haas**, director ejecutivo saliente de *CureVac*. El cambio radical de la compañía debería ayudar a poner fin al debate de décadas entre los científicos sobre qué tipo de ARNm es mejor para proteger contra la gripe, el SARS-CoV-2 y otras amenazas virales. El giro de *CureVac* en el campo de las enfermedades respiratorias deja solo unos pocos productos en etapa tardía que dependen del ARNm no

modificado, todos los cuales son candidatos a vacunas COVID-19 en desarrollo en Asia.

Las vacunas diseñadas en torno al ARNm funcionan dando instrucciones al cuerpo sobre cómo producir proteínas virales. Esas proteínas luego entrenan al sistema inmunológico para producir anticuerpos que pueden desarmar a los patógenos invasores. Pero el proceso solo funciona si el sistema inmunitario no ve el ARNm de la vacuna como una amenaza. Ahí es donde entran las modificaciones. A mediados de la década de 2000, los científicos descubrieron que intercambiar uno de los cuatro bloques de construcción básicos del ARN, llamados nucleótidos, por un análogo relacionado ayudó a hacer que el ARNm fuera menos visible para el sistema inmunológico. Las vacunas podrían administrarse en dosis más altas, lo que permitiría respuestas máximas de anticuerpos con menos de los efectos secundarios desagradables (fiebre, escalofríos, dolores) que resultan de las reacciones inmunes al ARNm en sí.

Durante décadas, *CureVac* pensó que podría lograr el mismo efecto ajustando la secuencia de ARNm para evitar disparar la alarma inmune. La compañía afirmó que su ARNm “optimizado” podría provocar toda la amplitud de las respuestas inmunes deseadas sin ningún problema de seguridad importante. Pero en las últimas pruebas, la inyección experimental de *CureVac* no produjo suficientes anticuerpos para frustrar las variantes emergentes del SARS-CoV-2. El consenso general: la dosis de *CureVac* era demasiado baja, pero no se pudo aumentar debido a problemas de tolerabilidad.

La compañía creó una inyección de próxima generación que, aunque todavía se basa en el ARNm no modificado, parecía generar respuestas inmunes más robustas a la misma

dosis utilizada para su vacuna anterior. El producto entró en ensayos clínicos en marzo de 2022. Pero casi al mismo tiempo, un cambio de mentalidad se estaba afianzando en la empresa.

CureVac y su socio de codesarrollo, *GSK* de Londres, decidieron probar realmente el ARNm modificado, con la idea de dejar que los datos hablen. En agosto, otra vacuna candidata COVID-19 de *CureVac* entró en ensayos clínicos, este actualizado para reflejar la variante Ómicron circulante del SARS-CoV-2, y ahora con ARNm modificado. El 6 de enero, *CureVac* informó de datos preliminares del ensayo comparando las dos vacunas de próxima generación. A la misma dosis, una inyección del ARNm modificado provocó aproximadamente el mismo número de anticuerpos que frustran el coronavirus que la vacuna de próxima generación basada en ARNm no modificado. Pero lo más importante es que también causó muchos menos efectos secundarios, lo que permite a *CureVac* aumentar la dosis de forma segura para una máxima protección inmunológica. Los datos a favor de las modificaciones fueron muy convincentes, según **Phil Dormitzer**, jefe global de investigación y desarrollo de vacunas en *GSK*. El ARN modificado realmente ha demostrado su eficacia. *CureVac*, en colaboración con *GSK*, ahora está avanzando con dosis altas de ARNm modificado para sus programas de vacunas COVID-19 y gripe.

CureVac no es la primera empresa en realizar ensayos de vacunas candidatas de ARNm, con y sin modificaciones. Otras compañías, incluidas *BioNTech* en Mainz, Alemania, y *Sanofi*, con sede en París, también lo han hecho, pero ninguna había revelado sus resultados completos.

Los datos pueden ser preliminares, pero esta es la primera comparación cara a cara liderada por la misma compañía muestra claramente que el ARN modificado es el camino a seguir.

Otro defensor desde hace mucho tiempo del ARNm “natural”, la compañía *Translate Bio*, ahora subsidiaria de *Sanofi*, abandonó el enfoque el año pasado. Eso deja solo un puñado de nuevos jugadores de ARNm que aún abogan por el ARNm no modificado en las vacunas respiratorias. Entre ellos se encuentra la compañía *Abogen Biosciences* de Suzhou, China, que es la más avanzada con sus ensayos en etapa tardía de una vacuna COVID-19 desarrollada utilizando ARNm no modificado. Pocos científicos esperan que la vacuna funcione mucho mejor que el primer producto de *CureVac*.

Eso es cierto para las enfermedades infecciosas al menos, y con las formulaciones actuales. Hay otras formas aún no probadas de administrar vacunas de ARNm que podrían no necesitar el interruptor químico. Y en el ámbito de la oncología, las vacunas basadas en ARNm no modificadas podrían ser útiles para las “vacunas terapéuticas”, que tratan la enfermedad, en lugar de prevenirla.

Las vacunas contra el cáncer ayudan al sistema inmunitario a reconocer las células tumorales para que las células T asesinas puedan montar un ataque. En este contexto, la tendencia de las vacunas de ARNm natural a desencadenar la producción de moléculas inmuno-revolucionadas puede ser beneficiosa. Las mismas moléculas podrían suprimir los tipos de respuesta de anticuerpos necesarios para combatir los agentes de enfermedades infecciosas, según **Katalin Karikó**, la bioquímica que demostró por primera vez la importancia de las modificaciones del ARNm para evitar respuestas inmunes no deseadas, y que ahora trabaja como consultora para *BioNTech*.

Una prueba debería llegar pronto: a finales de este año, tanto *BioNTech*, cuyas vacunas contra el cáncer utilizan ARNm no modificado, como *Moderna*, que utiliza modificado, aportarán datos sobre el rendimiento de sus vacunas en el tratamiento del melanoma.

Nature 613, 419–420 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00042-z>.

Lutz, J. et al. NPJ Vaccines 2, 29 (2017).

Kremsner, P. G. et al. Lancet Infect. Dis. 22, 329–340 (2022).

Gebre, M.S. et al. Nature 601, 410–414 (2022).

Puede que el último pico pandémico de COVID en China esté remitiendo.

.....

El brote masivo de COVID-19 en China probablemente alcanzó su punto máximo a fines de diciembre, según un análisis preliminar sobre el número de infecciones a finales del año pasado y los datos sobre viajes entre ciudades. Pero los expertos en salud pública están frustrados por la falta de datos oficiales sobre la magnitud y la gravedad del brote. Durante casi tres años, la estricta política de cero COVID de China mantuvo a raya las infecciones. Pero desde que el presidente Xi Jinping cambió abruptamente de rumbo y abandonó la política en diciembre, la variante Ómicron del coronavirus se ha extendido en gran medida sin paliativos por todo el país. Sin embargo, hay señales de que la actual ola de infecciones ya ha alcanzado su punto máximo en muchas partes de China, según **Shengjie Lai**, un modelador de enfermedades infecciosas de la Universidad de Southampton, Reino Unido. A finales de diciembre, Lai simuló el número de infecciones en diferentes regiones de China combinando información sobre cómo se estaba propagando la variante en octubre y noviembre de 2022 con datos sobre viajes entre ciudades de todo el país. Según el análisis de Lai, cerca de la mitad de las ciudades de China experimentaron un pico de infecciones entre el 10 de diciembre y el 31 de diciembre. Para otro 45% de las ciudades, se prevé que el pico ocurra en la primera quincena de enero.

Esto se alinea con las horas pico que Lai estimó utilizando búsquedas de términos como 'fiebre' y 'COVID' en la plataforma de búsqueda de Internet Baidu. También encaja con los informes sobre el alcance de las infecciones en ciertas ciudades

y provincias. Por ejemplo, el 21 de diciembre, el subdirector del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (China CDC) en Beijing dijo durante una sesión informativa que más de 250 millones de personas, alrededor del 18% de la población, ya habían sido infectadas. Y en grandes ciudades como Beijing y Sichuan, más del 50% de los residentes habían sido infectados. Mientras tanto, en Henan, la tercera provincia más poblada de China, un funcionario de la comisión de salud de la provincia dijo en una conferencia de prensa que casi el 90% de la población de Henan había sido infectada para el 6 de enero. La estimación probablemente se determinó a partir de encuestas en línea que las autoridades de salud locales están llevando a cabo en todo el país.

Christopher Murray, director del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud en Seattle, Washington, es escéptico ante tales estimaciones de infección, porque no ha habido transparencia sobre cómo se hicieron. Los modelos llevados a cabo por el instituto, y publicados el 16 de diciembre, sugirieron que el brote del país podría no alcanzar su punto máximo hasta abril. Pero la epidemióloga **Jodie McVernon** del Instituto Doherty en Melbourne, Australia, dice que tiene más sentido que el brote ya haya alcanzado su punto máximo, dada la rapidez con que se propaga la variante de Ómicron.

Debido a que el virus ya se ha propagado rápidamente por China, los temores de que los habitantes de las ciudades puedan desatar brotes en las zonas rurales del país durante el *chunyun*, el

período de viaje de 40 días del Año. Las personas en las zonas rurales de China aún podrían verse gravemente afectadas por enfermedades graves y muertes, dice **Xi Chen**, economista de salud de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut. Aproximadamente el 40% de la población mayor de China vive en regiones rurales que carecen de acceso a hospitales más grandes que están mejor equipados para tratar casos graves.

Hui Jin, investigador de salud pública de la Universidad del Sureste en Nanjing, China, dice que la vacilación de la vacuna es común entre las personas mayores, pero que las tasas de vacunación en la parte continental de China han aumentado en el último año. Según los datos publicados por el mecanismo conjunto de prevención y control del Consejo de Estado, el 86% de los mayores de 60 años y el 66% de los mayores de 80 años habían sido completamente vacunados a finales de noviembre.

Los epidemiólogos están interesados en saber cuántas personas están muriendo de COVID-19 en China. El 14 de enero, la Comisión Nacional de Salud de China informó de que cerca de 60 000 personas habían muerto a causa de la COVID-19 desde el 8 de diciembre de 2022. La cifra incluye 5503 muertes por insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19, así como más de 54 000 muertes en personas con COVID-19 y otras afecciones subyacentes. Pero el número cubre solo a las personas que murieron en el hospital. **Ariel Karlinsky**, economista de la Universidad Hebrea de Jerusalén y miembro del grupo asesor técnico de la Organización Mundial de la Salud sobre la evaluación de la mortalidad por COVID-19, dice que los datos de exceso de mortalidad podrían indicar el número de muertos del brote. Pero podría pasar otro año antes de que se puedan calcular tales datos, porque las muertes en 2023 probablemente no se conocerán hasta que se informen en el anuario estadístico anual de China en enero de 2024.

Nature 613, 424–425 (2023). doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00075-4>.

El contacto con Coronavirus deforma la capacidad inmunitaria: El futuro de las vacunas anti-COVID.

.....

El sistema inmunitario responde con más fuerza a la cepa de un virus que conoció por primera vez, debilitando la respuesta a otras cepas. ¿Se puede superar esta “impronta”?

Durante el verano de 2022, con la variante del coronavirus Ómicron desenfrenada, amigos y familiares del inmunólogo **Bob Seder** le preguntaban si debían posponer sus refuerzos de COVID-19 y esperar a que la nueva vacuna adaptada a Ómicron estuviera disponible. Les dijo que no se demoraran. Seder, jefe interino del Programa de Inmunología de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos en Bethesda, Maryland, sospechaba que la efectividad de un nuevo refuerzo se vería atenuada por una peculiaridad del sistema inmunológico conocida como impronta: la tendencia de la exposición inicial de alguien a un virus a sesgar su respuesta inmune cuando se encuentran con el mismo virus nuevamente.

La impronta se observó por primera vez hace décadas, en personas con influenza. Sus sistemas inmunológicos respondieron a una nueva cepa circulante produciendo anticuerpos adaptados a su primer encuentro con la gripe. En algunos casos, esto condujo a una capacidad más pobre para combatir la nueva cepa. El fenómeno puede explicar algunas observaciones del pasado, como la mortalidad sorprendentemente alta entre los adultos jóvenes durante la pandemia de gripe de 1918. Los miembros de la generación anterior, expuestos en su juventud a una cepa de gripe que coincidía estrechamente con la cepa pandémica mortal H1N1, tuvieron una respuesta inmune más robusta que los adultos más jóvenes, cuya primera exposición fue a una cepa no compatible.

Varios estudios ahora muestran cómo la impronta está dando forma a la respuesta de las personas al SARS-CoV-2. Por ejemplo, aquellos infectados con la cepa más temprana o con las cepas Alfa o Beta posteriores muestran respuestas inmunes variables

a una infección posterior de Ómicron, dependiendo de la cepa a la que estuvieron expuestos por primera vez. Además, incluso la exposición a Ómicron en sí no parece ayudar a actualizar la respuesta impresa de las personas previamente infectadas con una cepa más antigua, lo que podría explicar por qué pueden volver a infectarse.

Ahora es relativamente fácil actualizar las vacunas de ARNm para que coincidan con una nueva cepa, pero la impresión sugiere que estas vacunas personalizadas podrían no mejorar significativamente la protección contra la infección. Y aunque son claramente capaces de prevenir enfermedades graves, esto amortigua la esperanza de que los refuerzos adaptados a las variantes reduzcan notablemente la transmisión del virus. Aún así, los investigadores están de acuerdo en que vale la pena obtener refuerzos adaptados a las variantes porque aún proporcionan cierta inmunidad, y que la impronta no hará que COVID-19 sea más grave de lo que sería en alguien sin exposición previa. Hay indicios de que, al menos en algunas personas, el sistema inmunológico puede adaptarse, lo que aumenta la posibilidad de mejorar las respuestas inmunes.

La impronta equipa al sistema inmunológico con un recuerdo de un invasor que lo ayuda a prepararse para la batalla nuevamente. Los actores clave son las células B de memoria, que se generan en los ganglios linfáticos durante la primera exposición del cuerpo a un virus. Estas células luego vigilan en el torrente sanguíneo al mismo enemigo, listas para convertirse en células plasmáticas que luego producen anticuerpos. El inconveniente se produce cuando el sistema inmunológico se encuentra con una cepa similar, pero no idéntica, de un virus. En este caso, en lugar de generar células B nuevas, o “ingenuas”, para producir anticuerpos personalizados, la respuesta de las células B de memoria se activa. Esto a menudo conduce a la producción de anticuerpos que se unen a las características que se encuentran tanto en las cepas antiguas como en las nuevas, conocidas como

anticuerpos de reacción cruzada. Pueden ofrecer cierta protección, pero no se ajustan perfectamente a la nueva cepa.

La impronta fue observada por primera vez en 1947 por **Jonas Salk** y **Thomas Francis**, los desarrolladores de la primera vacuna contra la gripe, junto con **Joseph Quilligan**. Descubrieron que las personas que habían tenido gripe previamente y luego fueron vacunadas contra la cepa circulante actual, produjeron anticuerpos contra la primera cepa que habían encontrado.

Los investigadores han demostrado recientemente cuán fuertemente este proceso puede influir en la inmunidad. En 2016, **Gostic** publicó un estudio epidemiológico que demostró que la impronta era más que una simple curiosidad. Analizó datos de dos pandemias de gripe aviar A, causadas por los virus H5N1 en 2009 y H7N9 en 2013. Ambas cepas comparten algunas características con las cepas de gripe estacional, pero provienen de lados opuestos del árbol evolutivo de la gripe.

Para el SARS-CoV-2, también, su historial de infección y su historial de vacunación en combinación, están imprimiendo su respuesta inmune posterior cuando ve el virus vivo, dice la inmunóloga **Rosemary Boyton** en el *Imperial College* de Londres. Boyton y sus colegas llegaron a esta conclusión estudiando la inmunidad en un gran grupo de trabajadores de la salud en varios hospitales de Londres. Su primer estudio, realizado antes de que Ómicron surgiera, analizó las respuestas de ciertas facetas del sistema inmunitario, incluidos los anticuerpos y las células B y T, en individuos que habían recibido dos vacunas. Algunos de ellos habían sido infectados antes de sus inyecciones y otros después. Los investigadores encontraron que la inmunidad de una persona a la infección por cepas posteriores dependía en gran medida de sus infecciones o vacunas previas. En junio pasado, ella y sus colegas publicaron un estudio de seguimiento que analizaba la inmunidad en un grupo de personas que habían contraído una infección por Ómicron después de la triple vacunación, pero que tenían varios antecedentes de infección por COVID-19. Una vez más, vieron una variedad de respuestas que indicaban la impresión de la exposición anterior. Por ejemplo, incluso en personas cuya primera infección por COVID-19 fue con Ómicron, los anticuerpos coincidían mejor con la cepa original, contra la cual habían sido vacunados, y con las cepas Alfa y Delta más antiguas. Para aquellos que habían sido previamente infectados con la cepa original, y luego fueron vacunados (con una inyección diseñada para combatir esa cepa), la infección posterior de Ómicron no aumentó su capacidad para crear anticuerpos adaptados a Ómicron en absoluto. Esta es una clara señal de impronta, dice Boyton, y probablemente explica por qué las reinfecciones de Ómicron son tan comunes, aunque, para la mayoría de las personas, incluso una respuesta impresa es

suficiente para detener una enfermedad grave.

Esta idea está respaldada por un estudio publicado el mes pasado por **Yunlong Cao** en la Universidad de Pekín en Beijing. Descubrió que las personas que habían sido vacunadas con la cepa original y luego contrajeron una infección por Ómicron producían anticuerpos que eran principalmente de reacción cruzada a ambas cepas, pero rara vez específicos de Ómicron. Por el contrario, aquellos sin una vacuna previa produjeron anticuerpos que coincidían específicamente con Ómicron. Cao dice que, a medida que las dos cepas divergieron gradualmente entre sí, la proporción de anticuerpos que podrían neutralizar la segunda cepa disminuyó. Él espera que este efecto sea aún más pronunciado con las nuevas subvariantes de Ómicron, como XBB.

El sistema inmunológico tiene algunos trucos que podrían ayudar a contrarrestar el efecto de la impronta, dice **Laura Walker**, directora científica y cofundadora de la compañía farmacéutica centrada en anticuerpos *Invivyd*, con sede en Waltham, Massachusetts. Las células B de memoria pueden mutar, hasta cierto punto, cuando se exponen a una nueva cepa, produciendo anticuerpos mejor compatibles en un proceso conocido como maduración de afinidad. Walker y sus colegas rastrearon las respuestas de anticuerpos en individuos vacunados con ARNm hasta seis meses después de haber contraído Ómicron, y encontraron que al menos un subconjunto de las células B se alteró para que comenzaran a producir anticuerpos que coincidieran con Ómicron. Boyton está de acuerdo en que la maduración de la afinidad podría llevar a los repertorios inmunes a cambiar con el tiempo, pero aún no está claro hasta qué punto esto está sucediendo después de múltiples vacunas. La transformación ocurre en estructuras transitorias en los ganglios linfáticos y la médula ósea llamadas centros germinales. Se puede pensar en ello como un campo de entrenamiento, donde nuestras células inmunes se entrenan para ser aún mejores, sugiere **Ali Ellebedy**, inmunólogo de la Universidad de Washington en St. Louis, Missouri. Esas células B luego pasan a producir anticuerpos más efectivos. En septiembre pasado, Ellebedy mostró los resultados de un estudio en el que su equipo recolectó células B de los centros germinales de voluntarios que habían recibido una vacuna de refuerzo dirigida a la cepa original del SARS-CoV-2 u Ómicron. En ambos casos, incluso cuando la cepa original no estaba presente en el refuerzo, los anticuerpos que reconocían la cepa original eran dominantes. Pero, para el refuerzo de Ómicron, dice Ellebedy, “pudimos detectar una fracción muy pequeña de células que respondieron específicamente a Ómicron”. Esto sugiere que la impronta no anula por completo las respuestas a las nuevas cepas, aunque el equipo no vio este efecto en todos los individuos. Las preguntas clave son por qué es así y cómo alentar esta nueva respuesta.

Aunque la maduración de la afinidad ayuda a alinear

las células B existentes con un nuevo enemigo, los investigadores también han analizado si el sistema inmunológico puede desplegar células B completamente nuevas cuando se enfrenta a una nueva infección. El inmunólogo **Gabriel Victora** de la Universidad Rockefeller en la ciudad de Nueva York desarrolló una técnica que rastrea las células y sus descendientes en ratones, para averiguar qué anticuerpos provienen de qué células B. Sus resultados mostraron que cuando los ratones previamente vacunados con la cepa original del SARS-CoV-2 fueron potenciados con esa cepa, más del 90% de los anticuerpos producidos se derivaron de células B preexistentes. Pero impulsar a los animales con la cepa Ómicron cambió la imagen: el 25-50% de los anticuerpos provenían de nuevas células B, y eran mejores para neutralizar Ómicron que los anticuerpos reciclados más antiguos.

Aunque los estudios de anticuerpos revelan la firma reveladora de la impronta, hay poca evidencia de que esas firmas afecten la susceptibilidad de las personas a la enfermedad. Incluso si disminuye la protección, no hay evidencia de que cause daño, empeore la respuesta inmune o lo enferme más en comparación con las personas que no están vacunadas o que no han sido infectadas. Pero la impronta parece haber frustrado la esperanza de que la introducción de refuerzos de ARNm dirigidos a variantes proporcionará una mayor protección contra la infección que seguir con la vacuna original. Los refuerzos introducidos en Europa en septiembre pasado se dirigieron a la cepa original y la variante BA.1 Ómicron; los Estados Unidos han lanzado refuerzos dirigidos a la variante BA.5 Ómicron. Las vacunas ciertamente aumentan los niveles de anticuerpos, pero los anticuerpos producidos no son específicos de Ómicron y es poco probable que ofrezcan una protección significativamente mayor contra la infección por Ómicron.

Entonces, ¿qué significa esto para nuestras vacunas actuales? Boyton dice que son “brillantes” en su capacidad para proteger contra enfermedades graves. Pero, ahora que la mayoría de las personas están protegidas, los científicos deberían centrarse en encontrar vacunas que puedan superar la impronta, para detener la propagación del virus, no solo la gravedad de la enfermedad. Seder está de acuerdo en que las vacunas tendrán que cambiar si quieren limitar la infección y la transmisión, en lugar de simplemente prevenir las muertes. Él dice que un enfoque sería usar vacunas vivas, que persistirían en el cuerpo durante 5-10 días y podrían producir una respuesta más efectiva. Pero las vacunas vivas plantean mayores riesgos, especialmente para las personas vulnerables, debido a los peligros de que incluso un virus debilitado se multiplique. En cambio, Seder está buscando vacunas nasales, que cree que podrían ser más efectivas contra las variantes que las vacunas inyectadas. Rociar una vacuna directamente en la nariz podría inducir inmunidad de la mucosa, una respuesta

inmune en las células que forman el revestimiento del sistema respiratorio y otras membranas mucosas. En una infección natural, las membranas mucosas son la primera barrera que encontrará un virus. La respuesta de anticuerpos aquí es prolífica y está diseñada para frustrar la entrada del virus. La respuesta aún podría llevar alguna huella de exposición pasada, pero su fuerza pura podría crear una mejor protección, incluso prevenir la infección y la transmisión. Un estudio publicado el año pasado demostró que la respuesta de anticuerpos producida por las vacunas inyectadas evita la cascada de anticuerpos que induce la inmunidad de la mucosa, mientras que una infección innovadora induce esta respuesta. Seder ahora está comparando vacunas nasales e inyectadas de ARNm en animales para ver si pueden mejorar la respuesta a Ómicron. Los datos sobre cómo funcionan estas vacunas en humanos son escasos y mixtos. En octubre, un ensayo clínico de fase I de una vacuna desarrollada por *Astrazeneca* y la Universidad de Oxford, Reino Unido, administrada como aerosol nasal, informó respuestas de anticuerpos de la mucosa en solo una minoría de participantes y respuestas sistémicas más débiles que las obtenidas con la vacunación intramuscular.

Otro enfoque es el uso de adyuvantes, ingredientes agregados a las vacunas que ayudan a estimular la respuesta inmune. Se ha demostrado que los adyuvantes alivian la impronta en la vacunación contra la gripe. Hasta ahora, su efecto sobre la impronta en COVID-19 no ha sido probado.

La respuesta inmune ideal es fuerte y amplia, tanto para desarmar la impronta como para combatir una gama más amplia de virus y variantes. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 y todos sus parientes, una vacuna pan-coronavirus, induciría una variedad más amplia de anticuerpos que se dirigen a múltiples partes del virus. Tal vacuna podría evitar que el virus mute lo suficiente como para escapar del sistema inmunológico y, en última instancia, podría ser la clave para controlar futuras pandemias. La búsqueda de una vacuna de este tipo está en curso.

Nature 613, 428-430 (2023).doi:

<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00086-1>

Múltiples vías para la resistencia del SARS-CoV-2 al nirmatrelvir.

• • • • •

Nirmatrelvir, un antiviral oral dirigido a la proteasa 3CL del SARS-CoV-2, ha demostrado ser clínicamente útil contra COVID-19. Sin embargo, debido a que el SARS-CoV-2 ha evolucionado para volverse resistente a otras modalidades terapéuticas, existe la preocupación de que lo mismo pueda ocurrir con nirmatrelvir. **Sho Iketani, Hiroshi Mohri, Bruce Culbertson, Seo Jung Hong** y colegas del *Aaron Diamond AIDS Research Center* y de la *Division of Infectious Diseases* en el *Department of Medicine* del *Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons*, de New York, examinaron esta posibilidad mediante el paso *in vitro* del SARS-CoV-2 en nirmatrelvir utilizando dos enfoques independientes, incluido uno a gran escala. De hecho, los virus altamente resistentes surgieron de ambos y sus secuencias mostraron una multitud de mutaciones de proteasa 3CL. En el experimento realizado con muchas réplicas, se seleccionaron 53 linajes virales independientes con mutaciones observadas en 23 residuos diferentes de la

enzima. Sin embargo, se prefirieron varias vías mutacionales comunes para la resistencia al nirmatrelvir, con una mayoría de los virus que descienden de T21I, P252L o T304I como mutaciones precursoras. La construcción y el análisis de 13 clones recombinantes de SARS-CoV-2 mostraron que estas mutaciones mediaban solo por resistencia de bajo nivel, mientras que una mayor resistencia requería la acumulación de mutaciones adicionales. La mutación E166V confirió la resistencia más fuerte (alrededor de 100 veces), pero esta mutación resultó en una pérdida de aptitud replicativa viral que fue restaurada por cambios compensatorios como L50F y T21I. Estos hallazgos indican que la resistencia de SARS-CoV-2 al nirmatrelvir surge fácilmente a través de múltiples vías *in vitro*, y las mutaciones específicas observadas en este documento forman una base sólida desde la cual estudiar el mecanismo de resistencia en detalle e informar el diseño de inhibidores de la proteasa de próxima generación.

Iketani, S., Mohri, H., Culbertson, B. et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* 613, 558–564 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05514-2>.

Nuevas variantes en China.

.....

China está intensificando los esfuerzos para monitorizar las variantes de COVID-19 que circulan en su población, y ha anunciado planes para que 3 hospitales en cada una de sus 31 provincias secuencien genéticamente muestras de virus recolectadas de 15 pacientes ambulatorios, 10 personas con COVID-19 grave y todas las personas que han muerto de COVID-19 cada semana. Los científicos están divididos sobre si estos planes serán suficientes para detectar rápidamente una variante preocupante que podría causar nuevas olas de infección y muerte, en parte porque muchas otras naciones han reducido o eliminado sus programas de monitorización genómica de COVID-19.

Iketani, S., Mohri, H., Culbertson, B. et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. Nature 613, 558–564 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05514-2>.

Discriminación de las personas que no se vacunaron durante la pandemia.

..... Durante la pandemia de COVID-19, grupos considerables de personas no vacunadas persisten incluso en países con alto acceso a la vacuna. Como consecuencia, la vacunación se convirtió en un tema controvertido de debate e incluso protesta. **Alexander Bor, Frederik Jørgensen & Michael Bang Petersen**, del *Department of Political Science, Aarhus University, Aarhus, Denmark*, y del *Democracy Institute de la Central European University* en Budapest, Hungría, evaluaron si las personas expresan actitudes discriminatorias en forma de afectividad negativa, estereotipos y actitudes excluyentes en entornos familiares y políticos en todos los grupos definidos por el estado de vacunación COVID-19. Cuantificaron las actitudes discriminatorias entre ciudadanos vacunados y no vacunados en 21 países, cubriendo un conjunto diverso de culturas en todo el mundo. A través de tres estudios experimentales conjuntos (n=15 233), demostraron que las personas vacunadas expresan actitudes discriminatorias hacia las personas no vacunadas a un nivel tan alto como las actitudes discriminatorias que comúnmente se dirigen a las poblaciones inmigrantes y minoritarias. Por el contrario, hay una ausencia de evidencia de que las personas no

vacunadas muestren actitudes discriminatorias hacia las personas vacunadas, excepto por la presencia de afectividad negativa en Alemania y los Estados Unidos. Encontraron evidencias que apoyan las actitudes discriminatorias contra las personas no vacunadas en todos los países, excepto Hungría y Rumania, y encontraron que las actitudes discriminatorias se expresan con mayor fuerza en culturas con normas cooperativas más fuertes. Investigaciones previas sobre la psicología de la cooperación han demostrado que los individuos reaccionan negativamente contra los percibidos “aprovechados”, incluso en el dominio de las vacunas. De acuerdo con esto, encontraron que los contribuyentes al bien público del control de epidemias (es decir, las personas vacunadas) reaccionan con actitudes discriminatorias hacia los que perciben que se aprovechan (es decir, las personas no vacunadas). Los líderes nacionales y los miembros vacunados del público apelaron a las obligaciones morales para aumentar la aceptación de la vacuna COVID-19, pero estos hallazgos sugieren que surgieron simultáneamente actitudes discriminatorias, incluido el apoyo a la eliminación de los derechos fundamentales.

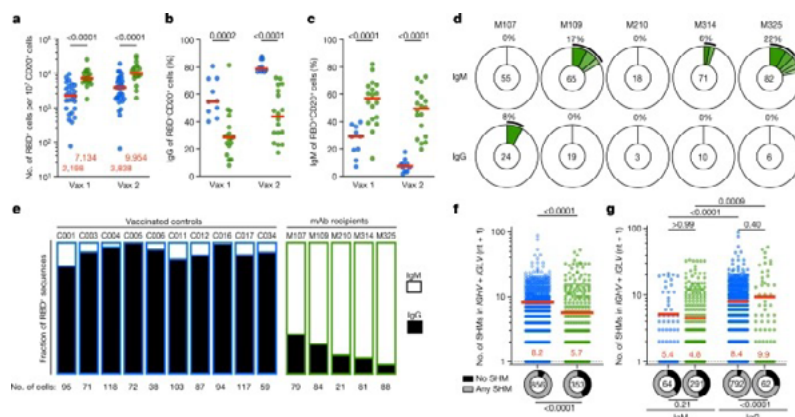
Bor, A., Jørgensen, F. & Petersen, M.B. Discriminatory attitudes against unvaccinated people during the pandemic. *Nature* 613, 704–711 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05607-y>.

Los antibióticos podrían regular la memoria inmunológica en los vacunados con vacunas anti-SARS-CoV-2-mRNA.

La inhibición por retroalimentación de la inmunidad humoral por anticuerpos se documentó por primera vez en 1909. Estudios posteriores mostraron que, dependiendo del contexto, los anticuerpos pueden mejorar o inhibir las respuestas inmunes. Sin embargo, se sabe poco acerca de cómo los anticuerpos preexistentes influyen en el desarrollo de las células B de memoria. **Dennis Schaefer-Babajew, Zijun Wang, Frauke Muecksch, Alice Cho** y colegas del *Laboratory of Molecular Immunology*, en la *Rockefeller University* de New York, examinaron la respuesta de las células B de memoria en individuos que recibieron dos anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 de alta afinidad y, posteriormente, dos dosis de una vacuna de ARNm. Encontraron que los receptores de los anticuerpos monoclonales produjeron títulos de unión y neutralización de antígenos que fueron solo fraccionalmente más bajos en comparación con los individuos control. Sin embargo, las células B de memoria de los individuos que recibieron los anticuerpos monoclonales difirieron de las de los individuos de control en que expresaron predominantemente anticuerpos IgM de baja afinidad que portaban un pequeño número de mutaciones somáticas y mostraron una especificidad diana alterada del dominio de unión al receptor (RBD), consistente con el enmascaramiento del epítipo. Además, solo 1 de cada 77 anticuerpos de memoria anti-RBD probados neutralizaron el virus. El mecanismo subyacente a

estos hallazgos se examinó en experimentos en ratones que mostraron que los centros germinales formados en presencia de los mismos anticuerpos estaban dominados por células B de baja afinidad. Estos resultados indican que los anticuerpos preexistentes de alta afinidad sesgan el centro germinal y la selección



Células B de memoria RBD anti-SARS-CoV-2 de receptores de anticuerpos monoclonales vacunados.

de células B de memoria a través de dos mecanismos distintos: (i) al reducir el umbral de activación para las células B, permitiendo así que abundantes clones de menor afinidad participen en la respuesta inmune; y (ii) a través del enmascaramiento directo de sus epítipos afines. Esto puede explicar en parte el perfil objetivo cambiante de los anticuerpos de memoria provocados por las vacunas de refuerzo.

Schaefer-Babajew, D., Wang, Z., Muecksch, F. et al. Antibody feedback regulates immune memory after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Nature* 613, 735–742 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05609-w>.

65 millones de personas sufren COVID persistente en el mundo.

.....

Se estima que al menos 65 millones de personas en todo el mundo presentan COVID persistente, y el número real es probablemente mayor. Una revisión del estado del conocimiento sobre la condición estima que el 10% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 experimentarán síntomas duraderos. Las opciones de diagnóstico y tratamiento son actualmente insuficientes, y se necesitan urgentemente muchos ensayos clínicos. El hallazgo debería impulsar un replanteamiento de las políticas que permiten que COVID-19 se propague casi sin control entre las personas que son menos vulnerables a la enfermedad grave.

¿Qué pasará a partir de ahora con las vacunas y la conducta anti-COVID?

.....

Hace poco más de 2 años, llegaron las primeras vacunas COVID-19, y comenzó una montaña rusa de esperanza y ciencia. Pronto quedó claro que, aunque las vacunas protegían contra enfermedades graves, su capacidad para defenderse de la infección era limitada y se desvanecía rápidamente. Mientras tanto, el SARS-CoV-2 comenzó a evolucionar rápidamente para eludir la inmunidad. Hasta ahora, muchas personas han recibido cuatro o cinco dosis de vacunas, incluido un refuerzo actualizado adaptado a las cepas de Ómicron que se introdujo el otoño pasado.

Ahora, los reguladores y los científicos están debatiendo el futuro a corto plazo. ¿Con qué frecuencia necesitaremos dosis de refuerzo y quién debe recibirlas? ¿Deberían las vacunas seguir actualizándose a medida que surjan nuevas subvariantes de Ómicron, o variantes completamente nuevas? ¿Las personas que han tenido COVID-19 junto con múltiples dosis de vacunas están mejor protegidas y por cuánto tiempo?

Este mes, un comité asesor de la FDA considerará algunas de estas preguntas y brindará orientación para la estrategia de vacunación de la agencia este año. Un foco de discusión será si se debe hacer la transición a una estrategia más simple que también se usa para la influenza: una inyección anual de una vacuna actualizada ofrecida en el otoño. Antes de la reunión, **Jennifer Couzin-Frankel**, de *Science*, habló con los científicos sobre dónde nos encontramos y cómo avanzar.

Las últimas vacunas están diseñadas para ofrecer protección contra Ómicron. ¿Deberían las dosis futuras adaptarse también a las últimas variantes? Las nuevas inyecciones son “bivalentes”, divididas en partes iguales entre la vacuna dirigida a la cepa ancestral del SARS-CoV-2 de Wuhan, China, y las cepas de Ómicron BA.4 y BA.5, que circulaban cuando se introdujeron las inyecciones a fines del verano de 2022. (Ómicron ha seguido evolucionando). La decisión de incluir la cepa original fue una especie de cobertura: aunque la variante de Wuhan había desaparecido hace mucho

tiempo, a los asesores de la FDA les preocupaba que una vacuna solo con Ómicron fuera menos efectiva contra una variante completamente nueva del SARS-CoV-2 que podría surgir.

Algunos se preguntaron si la estrategia bivalente tenía sentido. No había estudios en humanos de la vacuna bivalente BA.4/BA.5 en ese momento; en cambio, la FDA se basó en datos humanos limitados sobre vacunas que contenían una versión anterior de Ómicron, BA.1, y datos de ratón en un bivalente BA.4/BA.5. Había “razones teóricas por las que era una buena razón para cambiar la variante, sin mucha ciencia sólida”, dice Philip Krause, quien recientemente renunció como subjefe de vacunas de la FDA. El “bivalente fue autorizado muy rápido”, dice el virólogo de la Universidad de Columbia **David Ho**.

Por ahora, algunos grupos han demostrado que la vacuna bivalente genera niveles de anticuerpos algo más altos contra varias cepas de Ómicron que la inyección original, mientras que otros no informan ninguna diferencia. A principios de este mes, *The New England Journal of Medicine* (NEJM) publicó un estudio dirigido por Hoyotro porelinmunólogo de la Universidad de Harvard **Dan Barouch** que ambos tuvieron resultados desalentadores. Ho y otros especulan que incluir la cepa ancestral en la vacuna hace que sea más difícil para el sistema inmunológico aumentar contra Ómicron. Pero dos artículos publicados el 25 de enero, uno en NEJM y el otro en *Morbidity and Mortality Weekly Report*, presentaron datos más positivos.

La vacuna bivalente es incuestionablemente efectiva para evitar enfermedades graves y muertes, al igual que la vacuna monovalente, enfatiza **Mark Slifka**, inmunólogo de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón. Pero, “la única razón para modificar una vacuna exitosa es hacerla más exitosa”, dice.

Muchos científicos están de acuerdo en que es razonable actualizar la cepa en las vacunas periódicamente, pero basándose en mejores datos.

Ho señala que su estudio, que incluyó a menos de 80 personas, podría haberse realizado fácilmente antes de dar luz verde a la nueva inyección bivalente.

Hasta ahora, la mayoría de las personas han tenido COVID-19 al menos una vez, además de una o más dosis de vacuna. ¿Ofrece esto una protección superior? Para febrero de 2022, casi el 60% de la población de los Estados Unidos, incluido el 75% de los niños, había tenido COVID-19, informaron los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Para octubre de 2022, la tasa en niños era superior al 90%. (Los datos más recientes sobre adultos no están disponibles). Mientras tanto, en los Estados Unidos, el 92% de los mayores de 18 años han recibido al menos una dosis de la vacuna, y más del 40% de los adultos han recibido al menos un refuerzo. El resultado es lo que los científicos llaman “inmunidad híbrida”, fusionando la protección contra las vacunas y las infecciones. Múltiples estudios sugieren que es un escudo más resistente contra la infección, y especialmente contra la enfermedad grave, que la infección o la vacunación sola.

Apresurarse a establecer políticas es probable que resulte en revisiones más adelante, lo que generaría confusión para el público. En diciembre de 2022, un meta-análisis de 26 estudios, publicado en *The Lancet Infectious Diseases*, encontró que 1 año después de la vacunación, la inmunidad híbrida confería aproximadamente un 42% de protección contra la infección en poblaciones adultas y un enorme 97% de protección contra el ingreso hospitalario o una enfermedad grave, en comparación con el 25% y el 75%, respectivamente, 1 año después de la infección sola. Pero la forma en que la inmunidad híbrida debe jugar en las recomendaciones de vacunas sigue siendo incierta y puede variar para diferentes grupos de edad.

¿Deberíamos pasar a una estrategia de refuerzo una vez al año? Los asesores de la FDA discutirán si la vacunación contra el COVID-19 debería cambiar a una nueva estrategia similar a la de la influenza, que consiste en una dosis anual de la vacuna adaptada a las cepas de gripe que se espera que circulen el próximo invierno. En un documento informativo publicado a finales de enero, la FDA dijo que anticipa evaluar las cepas de coronavirus “al menos anualmente” y consultar con asesores “a principios de junio de cada año sobre la selección de cepas para la temporada de otoño”. Una nueva vacuna para todos se lanzaría cada septiembre a más tardar.

Muchos investigadores están de acuerdo en que una inyección una vez al año sería menos engorrosa y confusa que los refuerzos más frecuentes, y es lógico “vacunar con las variantes circulantes”, tal como lo hacemos con la gripe, dice el inmunólogo **Rafi Ahmed**, director del Centro de Vacunas Emory. Pero hay una diferencia crucial entre la gripe y COVID-19: la gripe es estacional, mientras que el coronavirus corre todo el año. Las personas que contraen COVID-19 en agosto,

lo cual es muy raro para la gripe, tendrían que decidir si también se vacunan en el otoño, cuando la inmunidad contra su enfermedad aún puede ser sólida.

Tampoco está claro si un refuerzo anual ofrece a todos suficiente protección para todo un año. Eso puede variar según la edad. La cuestión de la durabilidad “es grande”, dice **Jennifer Gommerman** de la Universidad de Toronto, quien es la codirectora de inmunología de CoVaRR-Net, un esfuerzo canadiense para rastrear y responder a las variantes del SARS-CoV-2.

Muchos estudios han analizado los anticuerpos COVID-19 en la sangre de las personas, pero no sabemos qué tan alto se necesita un nivel para proteger. Una estrategia utilizada para evaluar las vacunas contra la influenza también podría ayudar a medir la durabilidad y efectividad de los refuerzos de COVID-19.

A muchos científicos les preocupa que las decisiones políticas superen la investigación. ¿La gente incluso tomará más refuerzos? La aceptación de la vacuna ha disminuido con cada oferta de refuerzo sucesiva. Actualmente, solo el 15% de la población de los Estados Unidos, y el 40% de los mayores de 65 años, ha recibido la vacuna bivalente. En comparación, aproximadamente la mitad de la población recibe una vacuna contra la gripe anualmente, incluidas aproximadamente tres cuartas partes de las personas de 65 años en adelante, que reciben una dosis más alta para mayor protección.

Esto no es solo “los antivaxxers, es toda una porción de la población”, la mayoría de los cuales voluntariamente obtuvieron la serie de vacunas primarias. Los efectos secundarios inmediatos de las vacunas de *Moderna* y *Pfizer*, que causan enfermedades similares a la gripe durante uno o dos días en muchas personas, pueden desempeñar un papel.

La confusión sobre qué tan bien funcionan los refuerzos también puede evitar que las personas se arremanguen. Una de las razones más comunes para que los mayores de 40 años rechacen la vacuna bivalente es que “creían que estaban protegidos contra infecciones o enfermedades graves debido a una vacunación o infección previa”, informaron los CDC en una encuesta de adultos estadounidenses en enero.

Krause cree que se ha prestado demasiada atención a la vacunación de adultos jóvenes y niños sanos, para quienes el virus generalmente es menos arriesgado y no lo suficiente como para vacunar a las personas mayores y más vulnerables. Algunas personas desconfían de las vacunas de ARN mensajero (ARNm). ¿Podrían otros tipos de vacunas mejorar la aceptación? Una alternativa a las vacunas de ARNm desarrolladas por *Pfizer* y *Moderna* podría atraer a algunas personas, especialmente si tuviera menos efectos secundarios. Una estrategia clásica, utilizada en vacunas contra

la hepatitis B, el herpes zóster y el virus del papiloma humano, entre otros, se basa en una combinación de proteínas y un adyuvante. Este diseño, en el pasado, ha producido una protección duradera. Novavax ha desarrollado una vacuna de este tipo para COVID-19, pero los estudios en el mundo real han sido limitados, y en Alemania y algunos otros países europeos, la aceptación de la vacuna ha sido decepcionante. En los Estados Unidos, la vacuna Novavax solo está aprobada para los no vacunados y aquellos que no han recibido ningún refuerzo, y aún no se ha autorizado una versión bivalente. **Bali Pulendran**, inmunólogo de la Universidad de Stanford, dice que su disponibilidad limitada es desafortunada.

Las vacunas contra el COVID-19 ofrecen una protección limitada contra la infección. ¿Podrían las vacunas nasales ser una solución? La protección contra enfermedades graves que proporcionan las vacunas actuales es crucial. Pero incluso el COVID-19 leve todavía conlleva un riesgo de Covid largo, y la transmisión desenfrenada corre el riesgo de crear variantes nuevas y más peligrosas. Algunos investigadores creen que las vacunas nasales, que tienen como objetivo inducir la inmunidad de la mucosa, podrían proteger contra la infección. **Thålin** ha encontrado algunas pistas intrigantes en un estudio que ha documentado cuidadosamente las vacunas e infecciones en 2000 trabajadores de la salud en Suecia desde abril de 2020. En septiembre de 2022, ella y sus colegas informaron que las personas que se infectaron al principio de la pandemia, antes de ser vacunadas, tenían niveles detectables de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 de un tipo llamado IgA en la nariz. Los anticuerpos no se observaron en un grupo de solo vacuna. Thålin cree que las vacunas nasales serían más efectivas que las vacunas actuales para estimular dichos anticuerpos, lo que podría bloquear las infecciones por COVID-19 justo donde comienzan, en el tracto respiratorio.

Sin embargo, probar nuevas vacunas COVID-19 en ensayos clínicos es arriesgado para las empresas, porque las inyecciones de ARNm ahora son estándar. **Peter Marks**, quien dirige el centro de la FDA que revisa las vacunas, escribió un editorial de diciembre en *JAMA* sugiriendo que una nueva generación de vacunas puede requerir ensayos clínicos aleatorios que inscriban a decenas de miles de participantes, como los utilizados para obtener la aprobación regulatoria para las vacunas de primera generación.

doi: 10.1126/science.adg8531

La vacuna de espiga intranasal sin coadyuvante provoca inmunidad protectora de la mucosa frente a los sarbecovirus.

.....

Casi 2 años después de que las vacunas contra el COVID-19 estuvieran ampliamente disponibles, una combinación de disminución de la inmunidad inducida por la vacuna y mutaciones virales no disminuidas han resultado en una reducción de la efectividad de la vacuna. **Mao et al.** desarrollaron una estrategia alternativa de refuerzo de vacunas que llaman “prime and spike” en modelos animales de COVID-19. Después de la vacunación primaria con una vacuna de ARN mensajero (“prime”), los animales recibieron una dosis intranasal de proteína espiga (“pico”) sin coadyuvante del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Este enfoque dio como resultado una inmunidad celular y basada en anticuerpos robusta en la mucosa que protegió a los animales tan fuerte y duraderamente como un refuerzo parenteral, al tiempo que bloqueaba mejor la transmisión viral. Spike podría administrarse en una variedad de formulaciones y, si se deriva del SARS-CoV-1, podría ofrecer una fuerte protección cruzada contra ambos virus.

Durante el primer año de la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se han desarrollado múltiples vacunas altamente efectivas, utilizando nuevas tecnologías como el ARNm modificado encapsulado en nanopartículas lipídicas y vectores adenovirales deficientes en replicación. Los ensayos iniciales mostraron una efectividad de la vacuna >90% contra la enfermedad sintomática. Estudios adicionales mostraron una disminución de las tasas de infección de los contactos domésticos de las personas vacunadas, lo que sugiere una disminución de las tasas de transmisión. Desafortunadamente, la disminución de la inmunidad a las vacunas y la evolución viral continua con variantes cada vez más transmisibles e inmunoelusivas han llevado a una disminución de la efectividad de la vacuna.

Las vacunas también se han vuelto mucho menos efectivas para prevenir la transmisión, lo que puede deberse en parte a la mala inducción de la inmunidad de la mucosa dentro del tracto respiratorio.

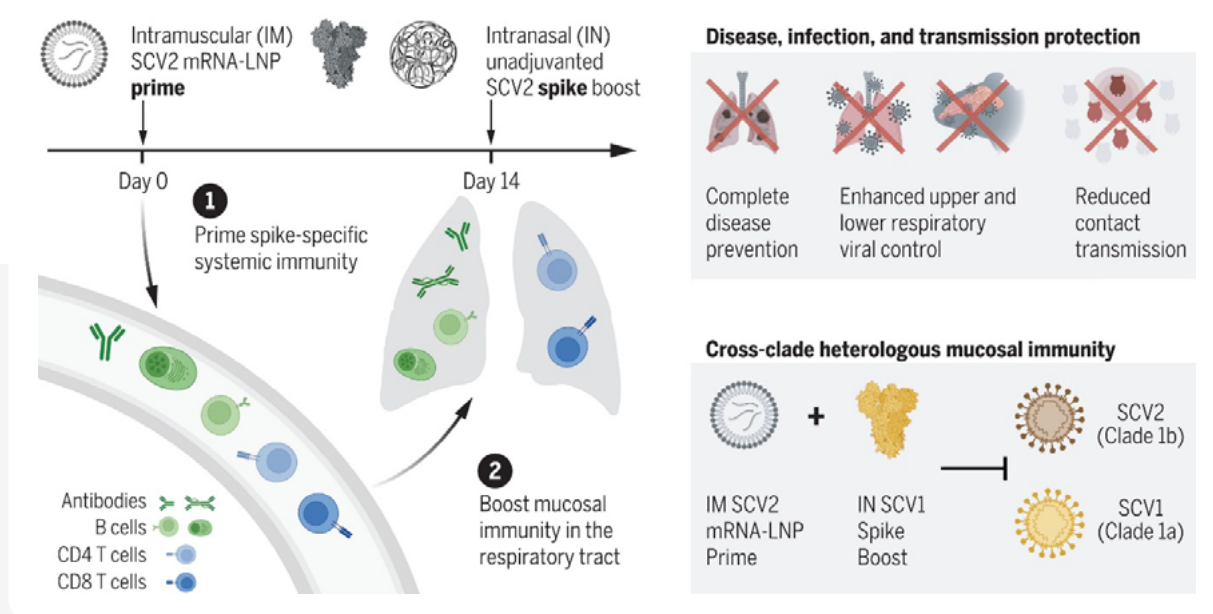
Aunque el objetivo de la vacunación ha sido prevenir la morbilidad y mortalidad individual, la evolución del SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia ha puesto de relieve la necesidad de vacunas que prevengan mejor la transmisión. Las vacunas parenterales inducen una inmunidad sistémica robusta que protege contra la enfermedad. Sin embargo, inducen una inmunidad deficiente dentro de la mucosa respiratoria superior, donde se produce la transmisión viral. Los estudios preclínicos tanto del SARS-CoV-2 como del virus de la influenza han demostrado que la vacunación intranasal disminuye la diseminación viral y la transmisión en relación con las vacunas parenterales. A pesar de estos estudios, solo hay una vacuna de la mucosa respiratoria actualmente aprobada, FluMist, que es un virus vivo de la influenza adaptado al resfriado. La mayoría de los ensayos clínicos actuales de vacunas contra el SARS-CoV-2 administradas con vía mucosa se basan en vectores virales atenuados o deficientes en replicación, cuya seguridad y eficacia aún no se han establecido. Todas estas estrategias se vuelven menos efectivas con el desarrollo de la inmunidad antivectorial. Los autores aprovecharon la inmunidad preexistente para aumentar la inmunidad de la mucosa mediante la administración intranasal de proteína de pico sin coadyuvante o ARNm. En consecuencia, esto evita el uso de vectores virales o adyuvantes en el tracto respiratorio.

Describen el desarrollo preclínico de una estrategia de vacuna alternativa que denominan “prime and spike” (P&S), que utiliza la inmunidad existente generada por la vacunación primaria (prime) para obtener

la memoria inmune de la mucosa dentro del tracto respiratorio mediante el uso de refuerzo de pico intranasal sin coadyuvante. P&S provoca respuestas robustas de memoria celular y humoral de la mucosa, incluido el establecimiento de células T CD8 + de memoria residentes en tejidos, células T CD4 + y células B. Además, encontraron una inducción robusta de inmunoglobulina A (IgA) e IgG de la mucosa. Los refuerzos intranasales se pueden administrar a través de distintas formulaciones de vacunas, que van desde proteínas de espiga recombinantes triméricas sin coadyuvante hasta ARNm codificador de espigas encapsulado por polímeros inmunosilenciosos poli (amina-coéster) (PACE). Encontraron que un refuerzo de pico intranasal sin coadyuvante se puede administrar meses después de la inmunización primaria y ofrece respuestas sistémicas de anticuerpos neutralizantes comparables con las del refuerzo de nanopartículas lipídicas (LNP) de ARNm. P&S muestra durabilidad, lo que lleva a la protección contra el desafío letal de SCV2 durante 118 días desde la vacunación. P&S es protector

en hámsters y es superior al mRNA-LNP prime-boost en el bloqueo de la transmisión. Por último, mediante el uso de un antígeno de pico divergente del SARS-CoV-1, demostraron que P&S puede generar inmunidad de la mucosa a SCV1 al tiempo que aumenta los anticuerpos neutralizantes sistémicos y de la mucosa contra el SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 continuará evolucionando y se volverá más inmune evasivo y transmisible. Necesitaremos aumentar las poblaciones humanas en el futuro previsible. La mucosa respiratoria proporciona una barrera formidable contra los patógenos virales después de la administración de P&S. Por lo tanto, el fortalecimiento de la inmunidad de la mucosa a través de la vacunación es una promesa sustancial para mejorar la protección y mitigar la transmisión. A medida que surjan nuevas variantes, será una herramienta vital para combatir otros patógenos respiratorios y la próxima pandemia.



Una vacuna de refuerzo parenteral de la mucosa que provoca inmunidad de la mucosa contra los sarbecovirus.

Tianyang Mao et al. Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecoviruses. Science, 27 Oct 2022, Vol 378, Issue 6622, DOI: 10.1126/science.abo2523.

Las Vacunas anti-COVID afectan la menstruación.

.....
Varios estudios muestran que la vacunación contra el COVID-19 altera temporalmente los ciclos menstruales, pero los mecanismos subyacentes requieren más investigación. El rápido desarrollo de vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19 ha sido un triunfo de la ciencia médica, pero las vacunas solo funcionan si las personas las toman. Aunque existe una amplia evidencia de que la vacunación contra el COVID-19 no afecta la fertilidad, la información errónea de que podría haber sido una fuente importante de vacilación de la vacuna entre las mujeres jóvenes. A medida que el programa de vacunación se extendió a grupos de edad más jóvenes, algunas personas notaron cambios menstruales después de la vacunación contra el COVID-19, y muchos miembros del público encontraron estos informes preocupantes. Se necesitaba investigación para generar datos sólidos para informar a los profesionales de la salud y al público acerca de estos posibles efectos secundarios. Se han reportado cambios menstruales en asociación con una variedad de vacunas, incluidas aquellas contra patógenos distintos del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

Para abril de 2022, el Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) en los Estados Unidos había recibido más de 11 000 informes de cambios menstruales y sangrado vaginal inesperado después de la vacunación contra el COVID-19. Yellow Card, el sistema equivalente en el Reino Unido, había recibido más de 50 000 informes. Estos esquemas son efectivos para detectar patrones de eventos adversos graves, pero raros, asociados con la vacunación: Yellow Card detectó el raro trastorno de coagulación trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT) que se asocia con vacunas vectorizadas por adenovirus, y VAERS identificó la miocarditis como un evento adverso raro asociado con las vacunas de ARNm. Sin embargo, estos sistemas no están diseñados para detectar mayores tasas de eventos no graves que ocurren comúnmente. Debido a que los ciclos menstruales varían naturalmente, un desafío particular fue determinar el grado a que los cambios informados

podrían atribuirse a la vacunación COVID-19 en lugar de la variación de fondo.

Estudios recientes ilustran hasta qué punto los ciclos menstruales varían en ausencia de vacunación. El Instituto Noruego de Salud Pública (NIPH) estudió a una cohorte de 5688 mujeres de 18 a 30 años que habían sido reclutadas para examinar otros efectos secundarios de la vacunación contra la COVID-19. Se pidió a las participantes que recordaran sus ciclos menstruales previos y posteriores a la vacunación: el 37.8% describió al menos un aspecto como diferente de su experiencia habitual, incluso en los ciclos previos a la vacunación. Además, un estudio estadounidense que examinó los cambios en la duración del ciclo utilizando datos de una aplicación de seguimiento del ciclo menstrual informó una desviación estándar dentro del individuo en la duración del ciclo de 4.2 días en individuos no vacunados. Esto subraya la necesidad de enfoques formales, incluidos los grupos de comparación no vacunados, para identificar los cambios de ciclo asociados a la vacuna.

Los hallazgos de estos enfoques formales han sido notablemente consistentes: la vacunación contra el COVID-19 se asocia con un pequeño aumento en la duración del ciclo menstrual, pero esto se resuelve rápidamente. En un estudio de datos de 3959 usuarias residentes en Estados Unidos de la aplicación de seguimiento del ciclo menstrual *Natural Cycles*, de las cuales 2403 fueron vacunadas y 1556 no vacunadas, no hubo efecto de la primera dosis de la vacuna, la segunda dosis se asoció con un aumento en la duración del ciclo de 0.45 días, y la administración de ambas dosis de vacuna en el mismo ciclo se asoció con un aumento de 2.32 días. Un estudio de seguimiento que utilizó el mismo enfoque en una cohorte global de 19 622 personas, de las cuales 14 936 fueron vacunadas, informó resultados similares. En particular, en ambos estudios, la duración del ciclo volvió a la normalidad dentro de dos ciclos. Consistentemente, los datos de 9652 residentes de EE. UU. que rastrearon sus ciclos como parte del Estudio de Salud de la Mujer de Apple

identificaron un aumento en la duración del ciclo de 0.5 días después de la primera dosis de la vacuna y 0.39 días después de la segunda dosis, con la duración del ciclo volviendo a la normalidad el siguiente ciclo. En el Reino Unido, una cohorte reclutada prospectivamente de 79 personas que registraron sus ciclos en tiempo real también encontró un aumento pequeño, pero significativo, en la duración del ciclo solo en los ciclos en los que se administró una dosis de vacuna (5). Entre las 3858 enfermeras norteamericanas que participaron en el Estudio de Salud de Enfermeras, que recopila datos de sus participantes dos veces al año, la vacunación se asoció con mayores probabilidades (1.48) de informar un ciclo menstrual más largo en el siguiente cuestionario de seguimiento, pero esto se resolvió en seguimientos posteriores.

El estudio NIPH encontró que el sangrado más abundante de lo normal se asoció más comúnmente con la vacunación, con el 13.6% de los participantes informando esto durante el período posterior a la vacunación en comparación con el 7.6% para el período anterior a la vacunación. El estudio del Reino Unido de 79 participantes no pudo detectar un aumento en el flujo menstrual asociado con la vacunación, aunque esto podría ser el resultado del tamaño más pequeño de la cohorte. Estos resultados contradictorios también podrían reflejar el mayor riesgo de sesgo de recuerdo en el estudio NIPH.

Dada esta evidencia de que la vacunación contra el COVID-19 altera los ciclos menstruales, aunque sea temporalmente, la pregunta obvia es ¿cómo? El tipo de vacuna no afecta la probabilidad de que un individuo experimente un cambio en el horario menstrual o flujo, lo que sugiere que el efecto es el resultado de la respuesta inmune a la vacunación en lugar de un componente específico de la vacuna. En apoyo de esto, se han reportado previamente cambios menstruales con las vacunas contra la fiebre tifoidea, la hepatitis B y el virus del papiloma humano (VPH). De hecho, ya en 1549, el médico **Wan Chhüan** observó que la inoculación contra la viruela podía provocar la menstruación inesperadamente. Dos estudios han abordado la hipótesis de que los cambios menstruales después de la vacunación contra la COVID-19 están asociados con la activación de la respuesta inmune, pero con resultados contradictorios. Los 79 participantes en la cohorte del Reino Unido reclutada prospectivamente registraron su experiencia de efectos secundarios comunes de la vacuna mediada por el sistema inmunitario, y no se encontró asociación entre el alcance de los efectos secundarios y los cambios en la duración o el flujo del ciclo. Por el contrario, una encuesta de 27 143 mujeres que menstrúan encontró que aquellos que experimentaron fiebre o fatiga después de la vacunación tenían más probabilidades de experimentar un período más abundante de lo habitual. Cada uno de estos enfoques tiene debilidades: la cohorte del Reino Unido tiene potencialmente poco poder para detectar una asociación, mientras que la

encuesta se basa en que los participantes recuerden con precisión sus experiencias y está potencialmente influenciada por los encuestados que tienen más probabilidades de recordar otros efectos secundarios si notaron un cambio menstrual.

Se han propuesto dos mecanismos biológicamente plausibles por los cuales la estimulación inmune podría causar cambios menstruales: las respuestas inmunes innatas podrían interferir transitoriamente con las hormonas que impulsan el ciclo menstrual, o podrían afectar a los macrófagos y las células asesinas naturales en el revestimiento del útero, que controlan la descomposición y regeneración de este tejido a través del ciclo. En apoyo de la hipótesis de que los efectos están mediados hormonalmente, las personas en las que las hormonas ováricas estrógeno y progesterona se suministran exógenamente por la anticoncepción hormonal combinada tienen menos probabilidades de experimentar cambios menstruales después de la vacunación. Además, el momento de la vacunación dentro del ciclo menstrual afecta si aumenta la duración del ciclo. El ciclo menstrual se divide en dos fases: la fase folicular, que ocurre antes de la ovulación y puede prolongarse por alteraciones hormonales, y la fase lútea, que ocurre después de la ovulación y es más consistente en longitud. Si los cambios menstruales están mediados por efectos inmunes en el control de las hormonas ováricas, se esperaría que la vacunación prolongara la fase folicular, pero esto solo puede ocurrir si las vacunas se administran durante esta fase. De hecho, el *Apple Women's Health Study* encontró que los aumentos de la duración del ciclo solo están asociados con la vacunación en la fase folicular del ciclo.

En apoyo de la posibilidad de que la vacunación contra el COVID-19 afecte a las células inmunitarias en el revestimiento uterino, la encuesta de 27 143 personas que menstrúan encontró que el aumento de la edad se asoció con un mayor riesgo de sangrado más abundante. Esto podría sugerir que la reparación alterada del tejido, que está mediada por células inmunes en el útero y puede ser menos efectiva en personas mayores, es el mecanismo por el cual la vacunación COVID-19 aumenta el flujo menstrual.

Por lo tanto, la evidencia del mecanismo subyacente es mixta y podría ser consistente con los efectos mediados tanto por las hormonas ováricas (que afectan la duración del ciclo) como por la reparación endometrial (que afecta el flujo menstrual).

¿La infección por SARS-CoV-2 afecta la menstruación? La naturaleza de la vacunación contra el COVID-19 la hace susceptible de estudios que rastrean los parámetros del ciclo menstrual antes y después de la exposición, pero esto es más difícil para la infección porque es impredecible, puede durar días o semanas, y muchas personas pueden no saber que han sido infectadas, lo que dificulta la definición de un grupo de control no infectado. En estudios al principio de

la pandemia, entre el 15 y el 25% de las personas informaron cambios en sus períodos después de la infección por SARS-CoV-2, aunque un estudio fue en personas que fueron hospitalizadas con COVID-19, uno fue en personas con COVID largo y ninguno incluyó un grupo de control no infectado, por lo que es probable que sean sobreestimaciones. Más recientemente, el *Nurses' Health Study*, que comparó la duración del ciclo menstrual y la regularidad autoinformada en 2011 a 2016 con la autoinformada en 2021, no encontró ningún efecto de la infección por SARS-CoV-2, aunque el momento de los cuestionarios (no inmediatamente antes y después de la exposición) y el detalle relativamente grueso en el que los participantes podían responder limitan la capacidad de este enfoque para detectar efectos pequeños o temporales.

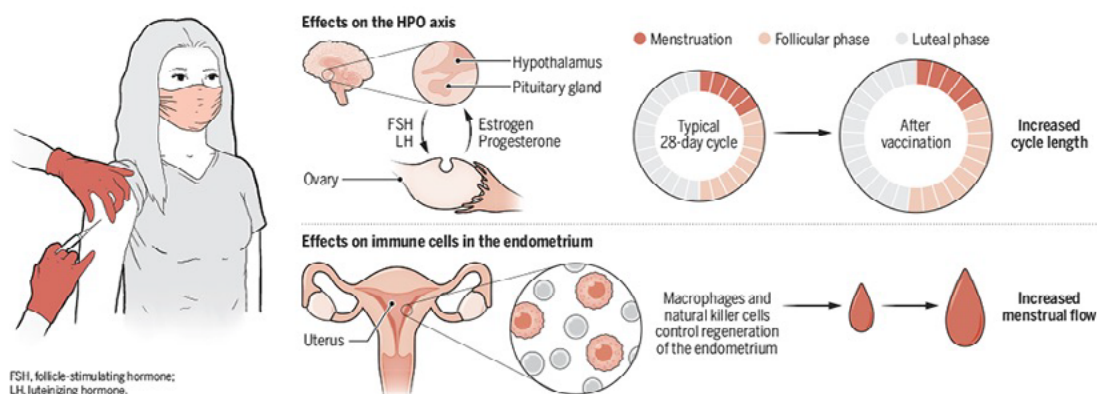
Hay lecciones importantes que aprender. Más de la mitad de la población mundial menstrúa en algún momento de sus vidas, sin embargo, los datos de los efectos sobre la menstruación rara vez se recopilan en ensayos de vacunas. Esto debe cambiar, sobre todo para ofrecer la seguridad de que esta área de la salud pública también es tomada en serio por los desarrolladores de vacunas. Además, parte de la información solo se puede recopilar en ensayos controlados aleatorios. Los enfoques que utilizan aplicaciones de seguimiento del ciclo menstrual han demostrado ser poderosos porque hay grandes volúmenes de datos disponibles y la recopilación de datos en tiempo real mitiga el sesgo

de recuerdo y reclutamiento. Sin embargo, los usuarios de la aplicación no son representativos de la población mundial porque viven principalmente en países de altos ingresos y las personas jóvenes, blancas y educadas están sobrerrepresentadas. Los usuarios de la aplicación también son conscientes de estar vacunados, y esto puede afectar sus percepciones de aspectos de la menstruación que son parcial o totalmente subjetivos, como el flujo menstrual, el dolor y los síntomas del síndrome premenstrual (SPM). La inclusión de un grupo de control ciego, como en los ensayos de vacunas, excluye estos problemas.

Pero también hay oportunidades. Los recientes avances en la definición de los efectos de las vacunas en el ciclo menstrual abren varias vías de investigación. La vacunación se planifica y ocurre en un solo punto en el tiempo, y por lo tanto, lo que es más importante, las personas que ya están planeando recibir una dosis de vacuna pueden ser reclutadas, lo que elude los desafíos éticos de dar a los participantes un estímulo inmune puramente por razones experimentales. Estas personas pueden participar en estudios no solo para definir completamente cómo la estimulación inmune afecta los parámetros reproductivos femeninos, sino también para abordar la pregunta inversa: ¿Cómo afecta la fase del ciclo menstrual y el uso de anticonceptivos hormonales a la respuesta inmune? Por último, existe la oportunidad de empezar a progresar realmente en un ámbito que históricamente ha sido poco estudiado.

Possible mechanisms by which vaccines affect menstrual cycles

Cytokines produced in response to COVID-19 vaccination could affect the hormonal dialogue between the hypothalamus, pituitary gland, and ovaries (HPO), lengthening the cycle. Cytokines could also affect macrophages and natural killer cells in the lining of the uterus, which mediate tissue repair, resulting in heavier menstrual flow.



Victoria Male. Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK. 10.1126/science.ade1051.

COVID-19 y envejecimiento cerebral.

• • • • •
El COVID-19 grave se ha asociado con deterioro cognitivo y cambios en la corteza frontal. En un estudio publicado en *Nature Aging*, **Mavrikaki, Lee et al.** realizaron la secuenciación de ARN en muestras de corteza frontal de 21 individuos con COVID-19 grave, 22 controles no infectados emparejados por edad y sexo, y 9 personas no infectadas que habían recibido cuidados intensivos o tratamiento con ventilador. Los autores encontraron casi 7000 genes expresados diferencialmente (DEG) en las muestras de pacientes en comparación con los controles. Los DEG regulados al alza se enriquecieron para genes involucrados en vías relacionadas con el sistema inmunitario, y los DEG regulados a la baja se enriquecieron para genes involucrados en la actividad sináptica, la cognición y la memoria, un perfil de cambios transcripcionales que se asemeja a los observados previamente en cerebros envejecidos. Las comparaciones directas entre muestras de corteza frontal de individuos jóvenes y viejos confirmaron esta superposición. La aplicación del factor de necrosis tumoral, interferón β o interferón γ a neuronas primarias humanas cultivadas indujo cambios transcripcionales similares a los observados en pacientes con COVID-19 grave. Como no se detectó ARN del SARS-CoV-2 en las muestras de pacientes, estos datos sugieren que los cambios transcriptómicos en la corteza frontal de los pacientes con COVID-19 grave se debieron a procesos neuroinflamatorios en lugar de un efecto directo del virus.

Mavrikaki, Lee et al. *Nat. Aging* <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00321-w> (2022)

Welberg, L. COVID-19 and brain aging. *Nat Neurosci* 26, 1 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01249-5>.

El molnupiravir contra COVID podría provocar mutaciones virales.

.....

El molnupiravir, un medicamento ampliamente utilizado para tratar el COVID-19, podría estar estimulando la evolución de nuevas variantes del SARS-CoV-2. El medicamento funciona salpicando el genoma del coronavirus con mutaciones, que se suman para empeorar la replicación del SARS-CoV-2. Pero los científicos han planteado la posibilidad de que, en casos raros, el tratamiento con molnupiravir podría no eliminar por completo el SARS-CoV-2, permitiendo que algunas personas que han tomado el medicamento continúen transmitiendo el virus. Ahora, un estudio de más de 13 millones de secuencias de SARS-CoV-2 ha descubierto secuencias que llevan las huellas dactilares de molnupiravir. El biocientífico **Rustem Ismagilov** dice que el estudio subraya la necesidad de evaluar rápidamente el riesgo del uso continuo del medicamento.

El elegante estudio de **Theo Sanderson et al.** demuestra que el molnupiravir, un medicamento antiviral que se ha utilizado ampliamente contra el SARS-CoV-2, actúa induciendo mutaciones en el genoma del virus durante la replicación. Es probable que la mayoría de las mutaciones aleatorias sean perjudiciales para el virus, y muchas serán letales. Se ha demostrado que las tasas elevadas de mutación inducidas por molnupiravir disminuyen la carga viral en modelos animales. Sin embargo, es posible que algunos pacientes tratados con molnupiravir no eliminen completamente las infecciones por SARS-CoV-2, con el potencial de transmisión posterior de virus mutados por molnupiravir. Los autores encontraron que una clase específica de ramas filogenéticas largas aparecen casi exclusivamente en secuencias a partir de 2022, después de la introducción del tratamiento con molnupiravir, y en países y grupos de edad con un uso generalizado del medicamento. Calcularon un espectro mutacional a partir del ensayo clínico controlado con placebo AGILE de molnupiravir y muestran que su firma, con tasas elevadas de G-to-A y C-to-T, corresponde en gran medida al espectro mutacional observado en estas ramas largas. Estos datos sugieren que se puede ver una firma de mutagénesis de molnupiravir en las bases de datos de secuenciación global, en algunos casos con transmisión posterior.

Theo Sanderson et al. Identification of a molnupiravir-associated mutational signature in SARS-CoV-2 sequencing databases. medRxiv.

doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.26.23284998>.

Aprender de la desastrosa respuesta a COVID.

• • • • •

La Organización Mundial de la Salud ha redactado un tratado pandémico para evitar repetir lo que llama el “fracaso catastrófico de la comunidad internacional en mostrar solidaridad y equidad” durante COVID-19. Las decisiones se tomarían a través de una conferencia de las partes (COP), un proceso costoso y lento. Como han demostrado las COP sobre el clima y la biodiversidad, un foro de unos 200 países podría decirse que no es la mejor manera de garantizar el cumplimiento, especialmente cuando la responsabilidad de la acción recae en un pequeño número de naciones de altos ingresos.

La respuesta mundial a la COVID-19 representó un “fracaso catastrófico de la comunidad internacional a la hora de mostrar solidaridad y equidad”. Esta evaluación franca viene en la primera línea del primer borrador, o “cero”, de un nuevo acuerdo internacional sobre pandemias, publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) este mes. El acuerdo tiene por objeto ayudar al mundo a prepararse mejor para futuras pandemias. Las negociaciones sobre los detalles comenzarán a finales de este mes y es probable que duren al menos un año.

Aunque no lo dice explícitamente, la declaración de la OMS puede leerse como una reprimenda a los líderes de las naciones de altos ingresos, destacando el hecho de que su respuesta a la pandemia en curso no ha sido un modelo de cooperación o compasión. La promesa de apoyar adecuadamente un esquema de distribución de vacunas llamado COVAX no se cumplió, socavando su potencial. Los países ricos ordenaron y acumularon

vacunas en exceso, impidiendo que llegaran a personas de otros países que las necesitaban. Algunas de las compañías farmacéuticas más conocidas y respetadas del mundo lucharon para evitar que se compartiera la propiedad intelectual (PI). Si no lo hubieran hecho, más fabricantes podrían haber producido vacunas y tratamientos, y se podrían haber salvado más vidas. El tratado redactado por la OMS tiene por objeto garantizar que este comportamiento nunca se repita. Pero como *Nature* ha argumentado antes, un tratado por sí solo no ofrece ninguna garantía de que se cumplirán las promesas.

El proyecto de texto alienta la renuncia a los derechos de PI aplicables durante un período definido durante una pandemia. Además, al menos una quinta parte de las vacunas pertinentes deben depositarse en la OMS, para garantizar que un número suficiente llegue a las personas más pobres y vulnerables del mundo al mismo tiempo que llegan a las personas de los países más ricos. Los precios y los contratos deben hacerse públicos, algo que no sucedió durante la pandemia de COVID-19, permitiendo a los países superar las ofertas entre sí por las vacunas al ofrecer precios más altos de los que solo las compañías farmacéuticas eran parte.

La redacción actual también reconoce la importancia de la ciencia abierta y el intercambio de datos como las secuencias del genoma viral. El mes pasado, la OMS instó a las autoridades de China a compartir datos de secuencia, así como información sobre casos, hospitalizaciones y tasas de vacunación.

Otro punto destacado en el borrador cero es que los países que comparten sus conocimientos científicos, como lo hicieron muchos países de bajos ingresos durante la pandemia, también deberían compartir los beneficios.

Todo esto es necesario y atrasado, y cuenta con el respaldo de científicos y organizaciones de campaña. Pero los investigadores están preocupados con razón por la falta de claridad sobre cómo funcionará el tratado en la práctica y cómo los signatarios cumplirán sus promesas. La OMS recomienda que los países tomen decisiones a través de una conferencia de las partes (COP), un foro democrático en el que todos los países tienen la misma voz en la toma de decisiones.

Pero las COP son costosas de ejecutar, y la creación de tal marco significaría que la OMS, que enfrenta una lucha constante para lograr que los países la financien adecuadamente, tendría aún más dificultades. Las COP también se toman su tiempo para tomar decisiones, como sabemos muy bien de las que rigen la acción internacional sobre preocupaciones como el cambio climático y la pérdida de biodiversidad.

Quizás lo más importante de todo es que un foro de unos 200 países, más decenas de miles de observadores y grupos de presión, no es, posiblemente, la mejor manera de garantizar que se cumpla un acuerdo, especialmente cuando la responsabilidad de la acción recae en un número relativamente pequeño de naciones de altos ingresos. Hay buena evidencia del proceso de la COP sobre el cambio climático de que incluso los acuerdos legalmente vinculantes no pueden obligar a las naciones a cumplir con sus compromisos.

Sensatamente, la OMS quiere que los países acuerden algún tipo de sistema de monitorización, una forma de hacer que informen sobre si se están cumpliendo las promesas de financiación, propiedad intelectual o vacunas. Pero los negociadores y sus equipos también harían bien en explorar formas alternativas de lograr los objetivos del acuerdo. Los investigadores que estudian el impacto de los tratados internacionales podrían asesorar sobre otros posibles modelos.

Del borrador cero del texto de la OMS se desprende claramente que la agencia está decidida a evitar que se repitan algunos de los peores comportamientos observados durante la pandemia. Y es tranquilizador ver, a lo largo del texto, el estímulo para que los gobiernos y las empresas sean transparentes y estén dispuestos a compartir, particularmente cuando se trata de conocimientos y productos que se basan en investigaciones financiadas con fondos públicos. Si esto hubiera sucedido anteriormente, la pandemia de coronavirus bien podría haber quedado atrás.

El mundo tiene poco más de un año para convertir el borrador en texto terminado. Los compromisos de la versión actual probablemente se diluirán antes de que se llegue a un acuerdo. Pero a medida que los investigadores se preparan para publicar sus estudios, y los activistas se apresuran a acelerar la campaña, es fácil olvidar la necesidad de determinar los tipos de instituciones y estructuras que son esenciales para garantizar que se cumpla un acuerdo. Las estructuras institucionales son tan importantes como el contenido de los tratados. La OMS y los negociadores nacionales deben preguntarse qué valor tiene un acuerdo si incluye todo en el borrador cero de la OMS, pero resulta inviable en la práctica.

Nature 614, 195-196 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00339-z>.



11 ARTÍCULOS
ORIGINALES

La dinámica de los iones de hidrógeno como vínculo fundamental entre la neurodegeneración y el cáncer: su aplicación a las enfermedades neurodegenerativas, con énfasis en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Parte 1).

Salvador Harguindey ^{1,*}, Julián Polo Orozco ¹, Stephan J. Reshkin ² and Khalid Alfarouk ³

¹Division of Oncology, Institute of Clinical Biology and Metabolism, 01004 Vitoria, Spain; salvaszh@telefonica.net

¹Division of Oncology, Institute of Clinical Biology and Metabolism, 01004 Vitoria, Spain; polorozco@gmail.com

² Department of Biosciences, Biotechnology and Biopharmaceutics, University of Bari, Via E. Orabona 4, 70125 Bari, Italy; stephanjoel.reshkin@uniba.it

³ Alfarouk Biomedical Research LLC, Tampa, FL 33617, USA; Alfarouk@hala-alfarouk.org

*Correspondence: salvaszh@telefonica.net; Tel.: +34-629-047-141.

Resumen

El paradigma metabólico relacionado con el pH ha crecido rápidamente en la investigación y el tratamiento del cáncer. En esta contribución, esta reciente perspectiva oncológica ha sido evaluada lateralmente por primera vez con el fin de integrar la neurodegeneración dentro de la energía del marco conceptual ácido-base del cáncer. En todos los niveles de estudio (molecular, bioquímico, metabólico y clínico), la naturaleza íntima de ambos procesos parece consistir en mecanismos opuestos que ocurren en los extremos de un espectro fisiopatológico de pH intracelular/pH extracelular (pHi/pHe). Este amplio y original enfoque permite ahora aumentar nuestra comprensión de estos procesos opuestos, el cáncer y la neurodegeneración, y, como consecuencia, nos permite proponer nuevas vías de tratamiento basadas en la dinámica intracelular y microambiental de los iones de hidrógeno que regulan y disregulan la bioquímica y el metabolismo tanto de las células cancerosas como de las neuronales. Bajo esta misma perspectiva, la etiopatogenia y las características especiales de la esclerosis múltiple (EM) constituyen un excelente modelo para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y, utilizando este enfoque pionero, encontramos que la EM se nos aparece como una enfermedad metabólica antes que autoinmune. Además, dentro de este paradigma, se analizan en profundidad varios aspectos importantes de la EM, desde el fallo mitocondrial hasta las anomalías funcionales de la microbiota. Por último, y por primera vez, se puede avanzar en un modelo nuevo e integrado de tratamiento de la EM.

Palabras clave

enfermedades neurodegenerativas; esclerosis múltiple; etiopatogenia metabólica del cáncer y de las enfermedades neurodegenerativas humanas; nuevas opciones terapéuticas para la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas; pH en el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas; cáncer y neurodegeneración como procesos opuestos.

1. Introducción.

Como enfoque básico de la enfermedad en general, el concepto de homeostasis fue definido inicialmente como un estado fisiológico equilibrado y saludable de las células, los tejidos y los sistemas del organismo. Durante la primera parte del siglo XX, Walter Cannon y Hans Selye iniciaron los estudios fundamentales sobre el concepto de homeostasis. Sin embargo, el concepto de equilibrio ácido-base fue inicialmente excluido del enfoque homeostático. Estos precedentes inspiraron a Hans Selye a crear su famoso Síndrome General de Adaptación, una mezcla dinámica de homeostasis y alostasis. Posteriormente, estos conceptos se extendieron para incluir el equilibrio ácido-base y el desequilibrio dentro de su rango fisiopatológico. Un estado saludable de homeostasis local y sistémica es fundamental para el correcto funcionamiento de todas las células, órganos y tejidos del organismo. Esto requiere que sus parámetros normales se mantengan dentro de límites muy estrechos. El nuevo paradigma anticáncer centrado en el pH, o, de forma simial, en las dinámicas del ion hidrógeno, o H^+ , puede aplicarse ahora como una extensión del campo de la oncología al campo de la neurodegeneración. Esta investigación transversal entre campos enormemente separados, hasta hoy en día permitirá comprender mejor la naturaleza íntima de la disregulación relacionada con el pH, mostrando que el cáncer y la neurodegeneración son dos situaciones opuestas en un espectro homeostático ácido-base y energético. Esto se hace evidente sea cual sea el nivel de análisis (molecular, metabólico, bioquímico o incluso clínico) que se aborde (Tabla 1). De hecho, esta perspectiva permite una comprensión más profunda de la naturaleza íntima de ambos procesos de la enfermedad.

Tabla 1. pHi y pHe en células normales, las neuronas en las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) y en las células cancerosas durante la apoptosis y la antiapoptosis.

Abreviaturas: pHi: pH intracelular; pHe: pH extracelular; ENDs: enfermedades neurodegenerativas; RCP: reversión de protones en el cáncer; SAFT: síndrome de abstinencia de factores tróficos.

En cuanto a la etiopatogénesis, la dinámica intracelular-extracelular de los iones de hidrógeno (H^+) y/o del pH, y sus anomalías, como el vínculo fundamental entre el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas humanas (HNDD) se presenta en la Tabla 2.

CÉLULAS NORMALES	NEURONAS HNDDs	CÉLULAS CANCERÍGENAS
(pHi < pHe)	(pHi bajo, pHe bajo)	(pHi > pHe)
pHi: 6.99–7.05	pHi: 6.2–6.8 (ácido) (↓pHi apoptosis patológica)	pHi: 7.2–7.8 (alcalino) (↑pHi antiapoptosis patológica) (CPR)
pHe: 7.35–7.45	pHe: 6.0–6.8 (ácido) (↓pHi apoptosis patológica) (TFWS)	pHe: 6.0–6.8 (ácido) (↓pHi apoptosis terapéutica)
	pHi ácido /pHe ácido	pHi alcalino/ pHe ácido

Tabla 2. Mecanismos relacionados con el pH en la etiopatogénesis de la esclerosis múltiple (EM), las enfermedades neurodegenerativas humanas (HNDD) y el cáncer.

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; EP, enfermedad de Parkinson; CB, cáncer de mama; IOs, canales iónicos; ASIC1, canal iónico sensible al ácido tipo 1a; Hv1, canal de protones activado por voltaje tipo 1.5; Nav1.5, canal de sodio activado por voltaje isoforma 1.5; TME, microambiente tumoral; EC, espacio extracelular; GFs, factores de crecimiento; PDGF, factores de crecimiento derivados de las plaquetas.

MECANISMO	ETIOPATOGENIA
pH ácido microambiental	Al igual que en todos los tumores malignos, un pH ácido microambiental es una característica fundamental de las lesiones desmielinizantes de la EM y otras HNDD. Este pHe patológicamente acidificado disminuye la migración, la proliferación y la supervivencia de las células precursoras de oligodendrocitos, dificultando también la diferenciación en oligodendrocitos maduros, al tiempo que induce la desmielinización y disminuye la remielinización. En la EA, la acumulación de β -amiloide (β A) es inducida directamente por la acidosis. En la EP, el bajo pH de las células neuronales induce la agregación de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, todas ellas características de la enfermedad. El pHi bajo también activa las caspasas y endonucleasas dependientes del pHi.
Extrusión de H ⁺ y pHi elevado	La extrusión de H ⁺ por sí sola es un factor carcinogénico fundamental que induce la transformación, el crecimiento y la invasión de las células en el CB y otros tumores. Por el contrario, la extrusión de H ⁺ es una medida antiapoptótica en los EM y HNDD.
Canales iónicos (IOs) en la patogénesis de las HNDDs	Las IOs, principalmente la isoforma ASIC1, favorecen una acumulación excesiva i. c. de Na ⁺ , Ca ⁺⁺ y H ⁺ en la EM y otras HNDD, lo que provoca una grave degeneración axonal y daños neuronales secundarios a la sobrecarga de Ca ⁺⁺ y a la apoptosis mediada por la acidificación. La acidosis tisular activa aún más el ASIC1, que precede a la neuroinflamación y a otros fenómenos autoinmunes. Una disminución del pHi del SNC abre el ASIC1, que, mediante la estimulación del Ca ⁺⁺ en las células neuronales, induce la lesión axonal, la apoptosis, la desmielinización en la EM y la acumulación de β -amiloide en la EA.
Canales iónicos (IO) en la patogénesis del cáncer	Diferentes canales iónicos (IO) están implicados en la desregulación del sistema pHi/pHe en las células cancerosas, estimulando la proliferación celular, la invasión de la matriz, la resistencia a la apoptosis y el potencial metastásico. Se ha comprobado que Hv1 y/o Nav1.5 están altamente expresados en las células de BC altamente invasivas, pero no en las poco invasivas.
Acidosis e inmunidad	La acidez del microambiente tumoral (TME) altera los mecanismos de defensa inmunitaria del organismo frente a los tumores malignos, tanto a nivel local como sistémico. Esto permite una progresión tumoral implacable e incontrolada. Neutralizar la acidez del CE tumoral con soluciones alcalinas mejora la respuesta inmunitaria.
Anomalías del factor de crecimiento humano (GFs) en el HNDDs y el cáncer	La eliminación de los FC esenciales da lugar a la apoptosis. La actividad del NHE es fundamental en la regulación del pH del SNC, normalizando la homeostasis neuronal al estimular el metabolismo celular y la síntesis de ADN. Se ha demostrado que el PDGF induce una importante disminución del depósito cerebral de amiloide- β (A β) y de la fosforilación de tau en un modelo de ratón de la EA, reduciendo también las respuestas inflamatorias y promoviendo la degradación de A β .
Mitocondriopatía en la EM y las HNDD	Se ha considerado que la disfunción mitocondrial representa un importante factor etiopatogénico en la patogénesis y la progresión de varias HNDD. Las mitocondrias también desempeñan un papel crucial en la diferenciación de los oligodendrocitos. Es probable que cualquier perturbación de la función mitocondrial dañe la mielinogénesis y empeore la evolución de la EM.
Ácido láctico (LA) en la EM y la HNDD	Las mediciones de LA son más elevadas en los pacientes con EM en comparación con las personas normales. Los niveles de LA también se elevan con la actividad de la enfermedad, la progresión o durante las recaídas. Las concentraciones de LA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestran una estrecha relación entre la actividad de la placa de la EM y el metabolismo del LA.
Receptores RNMDA en HNDDs	El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y tiene un papel central en la red de comunicación entre neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Mientras que el glutamato induce múltiples efectos beneficiosos y esenciales, el exceso de glutamato es catastrófico.
La microbiota en la etiopatogénesis de la EM y HNDDs	La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad intestinal y deteriora la función de las células Treg, lo que provoca inflamación y estrés oxidativo

1.1. Sobre la etiología y la patogénesis del cáncer relacionadas con el pH en la era post-Warburg.

La investigación básica y clínica sobre la dinámica de regulación y disregulación del ion hidrógeno (H^+), el pH intracelular (i.c. o pHi) y el pH extracelular (e.c. o pHe) en la salud y la enfermedad ha crecido a un ritmo cada vez más rápido desde la década de 1970 en muchas áreas de la medicina y de la ciencia general. Mientras que la dinámica del ion hidrógeno (H^+) interesó inicialmente al ámbito de la fisiología, otras áreas de la medicina, principalmente la oncología y la neurología, se incluyeron progresivamente dentro de esta nueva perspectiva integral. Últimamente, el estudio de la dinámica del H^+ en la investigación médica, principalmente en el cáncer, se ha extendido paralelamente para incluir áreas del campo de la física teórica hasta, más recientemente, e incluso a la patogénesis de la esquizofrenia.

Esta publicación también pretende revivir y actualizar estos conceptos seminales clásicos sobre la homeostasis sistémica y la fisiopatología, con el fin de aplicarlos a los campos de la neurología y la oncología a nivel celular y microambiental. Los nuevos conceptos se centrarán principalmente en la etiopatogenia de las enfermedades neurodegenerativas humanas (ENDs), principalmente la esclerosis múltiple (EM), y sus vínculos y diferencias con el cáncer, todo ello con el fin de aplicar nuevas posibilidades terapéuticas en ambas áreas basadas en la homeostasis/antihomeostasis. En publicaciones sobre el cáncer y la neurodegeneración, pusimos el énfasis en el tratamiento del cáncer. En la presente contribución, el énfasis principal recaerá en un enfoque metabólico de la etiopatogenia y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, con un énfasis especial en la EM.

Hoy en día, ya no se considera que la causa principal del cáncer sea la glicólisis aerobia de los tumores, como defendió Otto Warburg toda su vida. Por el contrario, las últimas pruebas indican que la causa “principal” del cáncer, es decir, el factor carcinógeno fundamental detrás de la inducción de la glicólisis aerobia descrita inicialmente por Warburg, es la alcalización patológica y selectiva de las células en todos los tumores malignos y leucemias, que a su vez es inducida por una amplia gama de factores mediadores. Se ha demostrado que el aumento de la isoforma 1 del intercambiador, o transportador, Na^+/H^+ (NHE1) es el principal factor etiológico de la transformación neoplásica impulsada por los oncogenes y otros múltiples factores de muy distintas naturalezas. En este caso, la activación del NHE1 estimula la extrusión de protones (H^+), con la consiguiente alcalinización intracelular y acidificación extracelular del microambiente. La alcalización intracelular también aparece como el principal impulsor de muchas otras características del cáncer, como la glicólisis aerobia, la síntesis de ADN y el crecimiento del tumor. Esta situación de alto pHi /bajo pHe crea un gradiente invertido de H^+ selectivo y patognomónico, también conocido como inversión de protones en el cáncer (CPR), que está mediado por la disregulación altamente patológica de la dinámica de H^+ en todas las células y tejidos malignos ($\uparrow pHi/\downarrow pHe$) (Figura1).

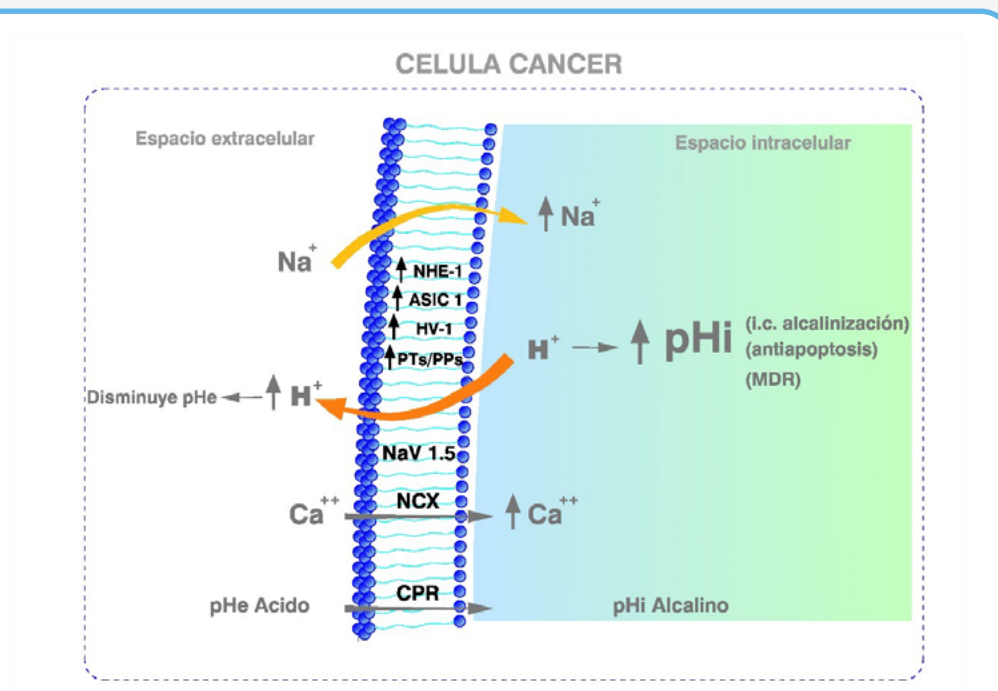


Figura 1.

Características metabólicas de las células cancerosas. La alcalización intracelular de múltiples causas intermediadoras es un factor *sine qua non* en la transformación maligna y el principal factor metabólico y antiapoptótico, siendo a su vez fundamental en la resistencia múltiple a drogas (MDR) en la quimioterapia. La secundaria acidificación intersticial de los tumores (CPR) activa la cascada destructiva de todo el subsiguiente proceso metastásico.

Abreviaturas: NHE1: antiportador de Na⁺/H⁺ isoforma 1; ASIC1: canal iónico sensible al ácido tipo 1a; Hv1: canal de Na⁺ y H⁺ regulado por la voltaje-dependiente isoforma 1; PTs: transportadores de protones; PPs: bombas de protones; Nav 1.5: canal de sodio regulado por la voltaje-dependiente isoforma 1.5; NCX: intercambiador de Na⁺/Ca²⁺; RPC: reversión de protones del cáncer; MDR, resistencia a múltiples fármacos.

También se ha demostrado que el eflujo o extrusión de protones (H⁺), por sí solo, induce la displasia celular y potencia el crecimiento y la invasión de las células cancerosas mediante el Ras oncogénico. Por el contrario, la inhibición del eflujo de H⁺ induce la muerte celular en líneas celulares tumorales invasivas. Son muy importantes los resultados obtenidos por el grupo de Fliegel, que han demostrado que la extrusión de H⁺ mediada por el NHE tiene, por sí sola un efecto carcinogénico directo en las células mamarias. En estos estudios, la hiperactividad del NHE1 parece ser un motor temprano y decisivo en la carcinogénesis del cáncer de mama (CB) [36]. Además, un aumento del pHi estimulado por la extrusión de H⁺ induce la progresión de una situación *in situ* de las lesiones precancerosas al cáncer de mama invasivo [43]. En resumen, estas pruebas indican que el flujo de H⁺ es el principal factor de transformación en la carcinogénesis metabólica (Tabla 1 y Figura 1). Por último, mientras que la regulación del NHE1 y sus consecuencias extracelulares (pHe bajo y RCP) indican que la disregulación del H⁺ es el mecanismo fundamental detrás del crecimiento tumoral impulsado por el pHi elevado y la progresión metastásica, mecanismo que no sólo es activado por el NHE sino por otros transportadores de protones (PT) unidos a la membrana, como los transportadores de monocarboxilato (MCT), el canal iónico sensible al ácido tipo 1 (ASIC1) y las bombas de protones (PP), que también pueden mediar cambios similares del pHi/pHe microambiental y la consecuente del campo de protones (RCP) (Figura 1).

1.2. Vínculos y diferencias moleculares, bioquímicas, metabólicas y genéticas entre la neurodegeneración y el cáncer.

Mientras que actualmente se considera que una de las principales características de los tumores malignos es la PCR selectiva descrita anteriormente, las ENDs muestran sistemáticamente una fuerte tendencia a la acidificación proapoptótica del pH_i, exactamente lo opuesto que lo que sucede selectivamente en el cáncer. Esta es la diferencia metabólica principal y omnipresente entre los ENDs y todos los cánceres, desde los tumores sólidos hasta las leucemias. Por lo tanto, lo que puede ser terapéutico para el cáncer, la inducción de una acidificación selectiva y proapoptótica del pH_i, debería ser perjudicial para las ENDs (Tabla 1 y Figuras 1 y 2). Además, esta perspectiva dinámica centrada en el pH_i conduce, no sólo a un paradigma nuevo e integral, sino al mismo tiempo a una teoría unificada relacionada con el pH de la maquinaria de apoptosis-antiapoptosis mediada por la dinámica de los iones de hidrógeno intracelulares/extracelulares y los mecanismos secundarios relacionados pro-muerte y anti-muerte. Curiosamente, los estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad de Alzheimer y el cáncer presentan una asociación inversa, indicando una vez más la tendencia opuesta de estas situaciones degenerativas.

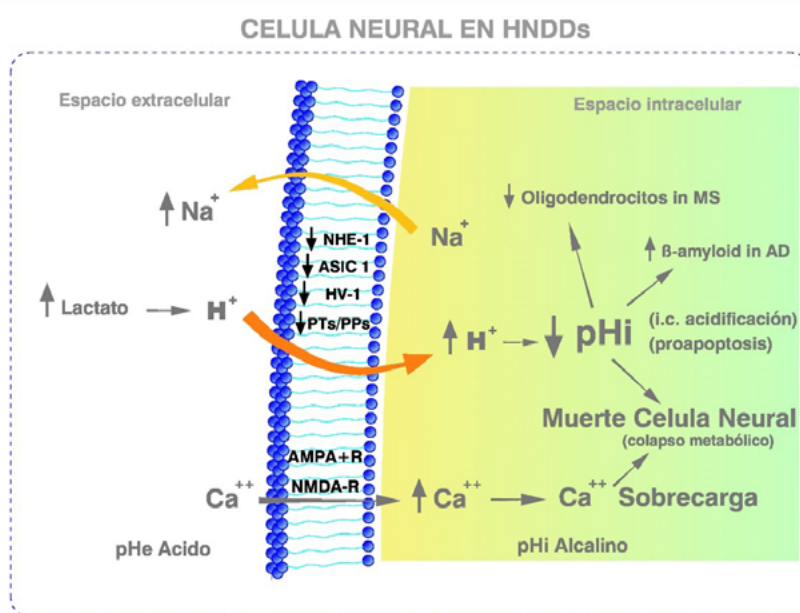


Figura 2.

Características metabólicas de los HNDD. La regulación a la baja de los transportadores NHE1, ASIC1, Hv1 y/o de protones, junto con una sobrecarga tóxica de Ca^{++} intracelular, produce más desviaciones hacia la acidificación de las células neuronales. Una sobrecarga de Ca^{++} como ésta también puede estar mediada por una liberación excesiva de glutamato, lo que lleva a la sobreactivación de los receptores NMDA excitatorios glutamatérgicos. En las HNDD se produce una situación opuesta a la de las células cancerosas en cuanto al pH_i de las células. El bajo pH_e en las HNDD puede ser secundario a una acidosis intracelular de origen metabólico (acidificación metabólica/aeróbica) y/o a una acidificación relacionada con la falta de oxígeno (acidosis hipóxica/isquémica/anaeróbica).

Abreviaturas: HNDDs, enfermedades neurodegenerativas humanas; EA, enfermedad de Alzheimer; MS, esclerosis múltiple; NHE1, isoforma 1 del intercambiador de Na^+/H^+ ; ASIC1, canal iónico sensible al ácido tipo 1a; Hv1, canal de protones regulado por voltaje tipo 1; Nav1.5, isoforma 1 del canal de sodio regulado por voltaje. 5; PTs, transportadores de protones; PP, bombas de protones; NCX, intercambiador de $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$; CPR, reversión de protones cancerígenos; AMPA-R, α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato.

Otras perspectivas diferentes que relacionan el cáncer y la neurodegeneración, como la teoría de la mutación genética, han concluido que, aunque ambos procesos comparten algunos genes y mecanismos moleculares, lo hacen de forma opuesta. El enfoque genético propone que las mutaciones somáticas y los daños en el DNA causan la alteración de la homeostasis genética de las poblaciones celulares tanto en el cáncer como en las ENDs. Además, se ha propuesto que diferentes factores genéticos, como la herencia de genes mutados, facilitan la aparición del cáncer y la neurodegeneración. Sin embargo, los enfoques genético, inmunológico y metabólico no se excluyen mutuamente; al contrario, parece posible que puedan integrarse y, hasta cierto punto, unificarse, siguiendo la metáfora de Nijhout: *“Cuando un compuesto es codificado por un gen, es una señal metabólica del entorno la que activa la expresión del gen y nunca es una característica intrínseca del mismo”*. El hecho de que las disregulaciones genéticas requieran vías metabólicas mediadoras para inducir ciertos efectos dañinos se ha demostrado repetidamente en el contexto del cáncer en diferentes situaciones; por ejemplo, la regulación del Na⁺/H⁺ media en la actividad de diferentes oncogenes y virus carcinógenos. También se han encontrado que en ciertas leucemias se han unificado ciertos factores genéticos con anomalías del pH y la disregulación del NHE. Del mismo modo, también se ha demostrado que la etiopatogenia de ciertos linfomas es secundaria a parámetros inmunológicos directamente dependientes y secundarios al sistema pH/NHE. El objetivo restante es encontrar relaciones causa-efecto similares y específicas entre las disregulaciones genéticas, las consecuencias metabólicas y las alteraciones inmunológicas en los procesos de las ENDs.

1.3. La esclerosis múltiple (EM) es un excelente modelo para el estudio de las HNDD. La pregunta del millón sobre la etiopatogenia de la EM es: ¿qué es lo primero, el mal funcionamiento inmunológico o el metabólico? Otros paralelismos y diferencias con el cáncer.

En comparación con otras ENDs, no cabe duda de que las anomalías inmunitarias son consideradas las más significativas y primeras en la patogénesis de la EM. Sin embargo, como hasta la fecha no hay cura para la EM, son necesarios otros enfoques alternativos para tratar esta enfermedad, y las ENDs en general. Recientemente, los anticuerpos monoclonales depletores de células B, como el agente anti-CD20 ocrelizumab, han mostrado un efecto significativo contra la EM, tanto en la forma recidivante de la enfermedad como, quizás en mayor medida, en la ralentización del avance implacable de la forma primaria progresiva. Además, es ampliamente aceptado que las células T también están implicadas en la patogénesis de la EM, por lo que no sólo se dispone de terapias que afectan los CD-20, como el ocrelizumab, aunque existen otros agentes con una acción diferente que influyen principalmente a las células T.

Sin embargo, en los últimos años se han planteado algunas dudas sobre el origen inmunológico de la EM. Así, como ejemplo, se estudiaron los posibles efectos remielinizantes de la sustancia citidina-5'-difosfato (CDP)-colina en modelos murinos de EM. Se probaron los efectos de la CDP-colina aplicada exógenamente, y se demostró un aumento de la remielinización junto con un aumento del número de células precursoras de oligodendrocitos durante su proliferación. Por lo tanto, la CDP-colina podría ser una sustancia prometedora para los pacientes con EM si se utiliza como terapia complementaria junto con otros métodos. Un pH ácido, como en todos los tumores malignos, es también una característica fundamental de las lesiones desmielinizantes en la EM y otras ENDs (Tabla 1 y Figura 2). Un pH ácido reduce asimismo la migración, la proliferación y la supervivencia de las células precursoras de oligodendrocitos, que como efecto fundamental parece ser que también reduce su

diferenciación en oligodendrocitos maduros, contribuyendo así a la desmielinización y dificultando la remielinización. En estas circunstancias microambientales el metabolismo celular hace que las células inmunitarias secundariamente adopten diferentes funciones que dependen del estado del microambiente, determinando así la vida o la muerte celular.

En el cáncer, el microambiente celular es también fundamental en la regulación de la inmunidad antitumoral, que la acidificación característica del pH permite a los tumores escapar de la respuesta inmunitaria antitumoral del organismo. En esta situación, el efecto final de un pH patológicamente bajo intratumoral-intersticial (pH extracelular o EC) es la creación de un escudo protector, tanto alrededor como dentro de los tumores malignos, que conduce a un estado de inmunosupresión mediado por una pérdida de función de las células T y NK inducida por la disminución del pH. Por el contrario, la neutralización de la acidez EC del tumor con soluciones alcalinas mejora las respuestas antitumorales a la inmunoterapia.

En la misma línea oncológica, Marches y colaboradores mostraron la relación causa-efecto entre el metabolismo y la inmunidad al demostrar que la inducción de la muerte celular mediada por tratamientos anti-IgM en las células de linfoma B humano (la respuesta inmunitaria), es secundaria y depende de la inhibición del intercambiador o transportador sodio/hidrógeno (NHE1) y de la acidificación temprana del pH en las células tumorales (la respuesta metabólica). Luego los cambios metabólicos precedían los inmunitarios en este caso también.

Lo que también es muy importante, es que los anteriores datos e interpretaciones permiten unificar dos campos de investigación aparentemente muy separados, el metabolismo y la inmunidad, bajo una única unidad, denominada “inmunometabolismo”. Esta nueva y original perspectiva indica que el tratamiento inmunológico anti-IgM depende de un pH controlado por el NHE1 y que la inactivación del NHE1 en las células estimuladas por el anti-IgM provoca una acidificación celular que desencadena la muerte celular apoptótica. La conclusión es que los cambios metabólicos preceden a los inmunológicos. Tal vez el término “inmunometabolismo” debería sustituirse, al menos en estas situaciones, por el de “inmunidad metabólica”, dependiendo de cuál de los dos mecanismos actúe primero. Aparte de las consideraciones anteriores sobre las interrelaciones causa-efecto entre las disfunciones metabólicas e inmunológicas, nuestro grupo inicialmente mostró las similitudes y diferencias entre el cáncer y la neurodegeneración a múltiples niveles, desde la investigación básica hasta la terapéutica clínica.

1.4. Anomalías celulares y microambientales ácido-básicas en las enfermedades neurodegenerativas.

Para mantener la capacidad de excitación neuronal, la transmisión sináptica y la neurotransmisión en el SNC, el organismo necesita mantener su homeostasis microambiental IC e EC dentro de límites muy estrechos. En la EM y otras ENDs se produce una disminución patológica del pH, por una u otras razones y causas, donde, como factor añadido, la sobrecarga de Ca^{++} puede favorecer aún más la acidificación del espacio IC para inducir la proteólisis neuronal y la apoptosis (Figura 2). Es que un pH intra y extracelular acidificado es también patognomónico de la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH), siendo fundamental en la progresión tanto de estas como de otras ENDs. Por ende, un pHi y un pHe bajos disminuyen rápidamente la transmisión y la actividad neuronal, lo que precede al inicio de la muerte de las células neuronales por apoptosis, una respuesta que también es inducida por ASIC1a (Acid-sensing ion channels 1a). Impresiona sobremanera que la acumulación de β -amiloide (βA) sea inducida directamente por acidosis (Figura 2 y Tabla 2). Además, el bajo pH de las células neurales induce la agregación de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, que son características de la enfermedad de Parkinson (EP) entre otras ENDs. El bajo pHe (EC) neural en la EP y otras ENDs puede ser secundario, ya sea a la acidosis IC de origen metabólico (acidificación metabólica/aeróbica) y/o a la acidosis relacionada con la falta de oxígeno (acidosis hipóxica/isquémica/anaeróbica). Finalmente, al menos en la ELA, la apoptosis mediada por la acidificación i.c. es secundaria a un efecto dependiente del Ca^{++} , un mecanismo patogénico considerado responsable de la progresión de la enfermedad (Tabla 2).

1.5. La dinámica ácido-base y la homeostasis como factores principales que permiten comprender mejor la naturaleza íntima de las ENDs y el cáncer. La Esclerosis Múltiple como modelo de vinculación fundamental.

La acidificación intracelular es más pronunciada en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). En un modelo de ratón de EA, la agregación de βA fue inducida por la acidosis y se revirtió con la alcalización microambiental. Lo mismo ocurre cuando se utiliza plasma rico en factores de crecimiento (PDGF o PRGF: sus siglas en inglés). Bajar el pHi de las neuronas de 7.36 a 7.09/7.00 mediante la exposición al óxido nítrico (ON) pone en marcha un programa de muerte celular programada, aumentando la fragmentación del ADN y disminuyendo así la supervivencia celular (“colapso metabólico mediado por un pHi bajo”). Esta apoptosis inducida por un pHi y pHe acidóticos es el resultado de la activación de tres caspasas y endonucleasas dependientes de la disminución patológica del pHi. Por lo tanto, mantener un rango estricto y estrecho de homeostasis de pHi/pHe en el SNC se convierte en algo obligatorio en la protección neuronal, ya que los parámetros ácido-base controlan una miríada de funciones neuronales, incluyendo la excitabilidad, la transmisión sináptica, la captación de neurotransmisores, la comunicación intercelular, la nocicepción y la inflamación. En conjunto, estos datos indican que el ON y la inhibición de las caspasas están teóricamente indicados en la EA, la EM, y también en otras ENDs (Secciones 2.11, 2.15 y Tabla 3).

MECANISMO	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Canales iónicos/ASIC Inhibidores	Los canales NaV1.5-Na ⁺ se asocian con NHE-1 para estar sobreexpresados en el cáncer de mama, estimulando la formación de invadopodios y el proceso metastásico. Se ha demostrado que la utilización de fármacos inhibidores de los IO de voltaje aumenta la supervivencia de los pacientes con cáncer. Además, también tienen el potencial de ser útiles como opción terapéutica en la EM y en las HNDD.
Amilorida (AM), y sus derivados: amilorida liposomal, benzamil y bepedril	El AM es un inhibidor inespecífico y poco potente de las NHE y un acidificante celular que se ha recomendado tanto en la EM como en el cáncer. En la EM, así como en otras HNDD, el AM también se recomienda como medida preventiva, el AM actúa como un inhibidor de NHE, intercambiador de Ca ⁺⁺ /Na ⁺ y ASIC. Paradójicamente, dado que el AM es un acidificante celular, se ha demostrado que tiene efectos protectores en diferentes situaciones neurodegenerativas al prevenir la lesión del Ca ⁺⁺ celular, inducida por la acidosis, preservando también la mielina en condiciones hipóxicas e inflamatorias. Se ha informado de que el bepidril, un inhibidor de NHE más potente que el AM, que también actúa como inhibidor de ASIC1, protege los axones mielinizados de la degeneración.
Cariporida (CP)	El CP, un inhibidor del NHE más potente y específico que el AM, protege a las neuronas de la apoptosis, atenuando las vías de muerte mitocondrial mediadas por el glutamato, así como disminuyendo la entrada celular de Ca ⁺⁺ y la sobrecarga mitocondrial de ROS. Así, la inhibición del NHE1 puede prevenir la necrosis y apoptosis neuronal. También se ha aconsejado tener en cuenta la PC en el tratamiento del cáncer.
Otros fármacos contra el SM: Aminopiridina (4-AP), mesilato de nafamostat (NM) y butirato.	El 4-AP funciona como bloqueador del canal de potasio K ⁺ y está clínicamente aprobado para tratar las deficiencias de la marcha en pacientes con EM. Ayuda a mejorar la conducción nerviosa inducida por la desmielinización. La NM se ha probado en pacientes con cáncer, pero no en la EM ni en la HNDD.
Butirato	En la EM, el butirato protege la barrera intestinal, aumenta la población de células Treg, reduce los linfocitos T proinflamatorios y facilita la diferenciación de los oligodendrocitos, además de suprimir la desmielinización y potenciar la remielinización.
PTIs y factores de crecimiento humano (hGF)	Se han estudiado diferentes factores de crecimiento (GF) para la protección neuronal en diferentes HNDD. Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) han sido los más exitosos en modelos de EA y EP en roedores. Están destinados a ser una parte importante del armamento clínico en la EM y otras HNDD.
Hormona de crecimiento humano (hGH)	La GH desempeña un papel muy importante en el desarrollo y el mantenimiento de las funciones cerebrales. Se considera que el cerebro es un tejido diana de la GH. Además, existe una producción de GH y su receptor en las células madre neurales, donde la hormona induce su proliferación y diferenciación. En las ratas, la administración de GH induce la proliferación de las células neurales y recupera la función motora después de las lesiones de la corteza frontal. La GH induce la expresión de varios factores neurotróficos. En humanos, la administración de hGH mejora la cognición, el aprendizaje y la memoria en diferentes patologías. La administración de GH en modelos de EA en ratas mejora la cognición espacial. Se ha postulado la posible utilidad de la hGH en la EA en humanos. En modelos de ratón de ELA, la GH ejerce un efecto protector sobre las neuronas motoras, aumentando los tiempos de supervivencia y mejorando el rendimiento motor. Las concentraciones de GH son bajas en el LCR de los pacientes con ELA, pero su administración no tiene ningún efecto sobre la progresión clínica de esta HNDD mortal.
Melatonin (MT)	La MT puede prevenir la disfunción mitocondrial inducida por el estrés del NO en modelos experimentales de EA. En modelos de ratón de la EA, hay una mejora clínica significativa tras el tratamiento crónico con MT, con una mejora de la cognición y la memoria, así como una reducción de los depósitos de Aβ. La administración de MT a dosis farmacológicas debería considerarse en el tratamiento adyuvante de ciertas HNDD como la EM. La MT parece mejorar el metabolismo lipídico intestinal y adiposo en la EM experimental y parece mejorar la progresión de la enfermedad.

Óxido nítrico (NO), inhibidores	El óxido nítrico sintasa (iNOS) está aumentada en los pacientes con EM, lo que favorece la patogénesis de la enfermedad, inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial. La agmatina es un inhibidor del NO que muestra actividad contra la EM <i>in vivo</i> , y debería considerarse dentro del tratamiento integral de la EM. Asimismo, la hidralazina disminuye la acumulación de LA y es un fármaco prometedor en el tratamiento complementario de la EM.
Agentes de refuerzo mitocondrial en la EM: azul de metileno (MB), ácido alfa lipoico (α -LA) y extracto de germen de trigo fermentado (FWGE)	El MB restaura la función mitocondrial y tiene un papel en el tratamiento de la EM. Sin embargo, a pesar de que también es un inhibidor del NO, no ha mostrado actividad contra la EM. El FWGE es un potente agente mitobooster, restaura la actividad mitocondrial, también suprime el efecto Warburg y disminuye la carga de ácido láctico (AL) en la EM. Sin embargo, hasta ahora se ha informado de su utilización principalmente en el contexto del cáncer.
Inhibidores de la caspasa-3 en la EM	La inhibición de la caspasa está indicada terapéuticamente en la EA, la EM y otras HNDD. Dado que la caspasa-3 promueve la piroptosis (apoptosis asociada a un alto componente inflamatorio), la supresión de la piroptosis se convierte en una estrategia prometedora en el tratamiento de la EM.
Agentes reductores del glutamato	En la EM hay un exceso de niveles de glutamato, sus enzimas degradantes, transportadores, receptores y señalización. Por ello, una estrategia terapéutica que se está considerando como un enfoque terapéutico novedoso es minimizar el exceso de glutamato en el SNC con la glutamato oxaloacetato transaminasa (GOT). Curiosamente, la EM también está mediada por células T autoinmunes que pueden producir y liberar glutamato.
Antilacemias en la esclerosis múltiple	Los antihiperláticos ofrecen una nueva terapia para minimizar la degeneración de la mielina en la EM. Entre ellos, los preparados alcalinos son importantes en el tratamiento de la EM, ya que se ha demostrado que alivian a los pacientes con EM de los síntomas oculares, el cansancio y el dolor muscular. También se han utilizado en el contexto del cáncer. En combinación con el DMSO, el bicarbonato sódico ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz del dolor en el cáncer. Asimismo, el uso de DMSO oral, también se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y oculares.

Tabla 3. Opciones terapéuticas basadas en el metabolismo y en las similitudes y diferencias entre el cáncer y la neurodegeneración.

Abreviaturas: Nav1.5, canal de sodio activado por voltaje-isoforma 1. 5; ASIC, canal iónico sensible al ácido; NHE1, isoforma 1 del intercambiador de Na^+/H^+ ; EM: esclerosis múltiple; NHE1, isoforma 1 del intercambiador de Na^+/H^+ ; AM, amilorida; CP, cariporida; 4-AP, aminopiridina; NM, mesilato de nafamostat; GFs, factores de crecimiento; PDGF, factores de crecimiento derivados de las plaquetas; EP, enfermedad de Parkinson; hGH: hormona de crecimiento humana; EA, enfermedad de Alzheimer; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; LCR, líquido cefalorraquídeo.

1.6. Actividad de los canales iónicos en la neurodegeneración y en el cáncer.

1.6.1. Actividad de los canales iónicos en la neurodegeneración.

Los canales iónicos (IOs) sensibles al ácido y activados por protones tipo 1a (ASICs), principalmente la isoforma ASIC1, favorecen la acumulación intracelular excesiva de Na^+ , Ca^{++} y H^+ en la EM y otras ENDs, dando lugar a un daño neuronal grave secundario a la sobrecarga de Ca^{++} y a la apoptosis mediada por la acidificación (Figura 2). La disfunción de estos canales inhibe la actividad de las células T, anteponiendo una vez más los cambios metabólicos a los inmunológicos o autoinmunes. Dichas anomalías metabólicas mediadas por los ASIC1 inducen la degeneración axonal en el sistema nervioso central (SNC) de los ratones, demostrando una más que la acidosis tisular, que también activa los ASIC1, precede a la aparición de la neuroinflamación y a otros fenómenos autoinmunes. En la misma línea, la concentración i.c. de H^+ determina la misma excitabilidad neuronal a través de la actividad de los canales de iones. Así, cuanto mayor sea la concentración de H^+ , menor será el pH_i y la excitabilidad. En resumen, una disminución del pH_i del SNC activa los ASIC1, que, a través de la estimulación del Ca^{++} en las células neuronales, facilita la lesión axonal, la inducción de la apoptosis y, lo que es más importante, la desmielinización en la EM y la acumulación de beta-amiloide en la EA (Figura 2). La liberación espontánea de neurotransmisores y la transmisión neuromuscular se ven reducidas por la activación de ASIC1 en las terminales nerviosas motoras, efectos que se reproducen con soluciones ácidas. Además, la actividad de ASIC1 induce la inflamación autoinmune en el SNC, así como la degeneración axonal, anteponiendo una vez más el metabolismo a la inmunidad. Tanto en el SNC como en el sistema neural periférico, la activación de los canales permeables al Ca^{++} durante la acidosis intensifica la neurodegeneración en ratones. La actividad de ASIC1 ha sido reconocida en muchas patologías del SNC, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington (EH) y la enfermedad de Parkinson (EP), lo que las convierte en un objetivo terapéutico. Por el contrario, las células neuronales que carecen de ASIC son resistentes a las lesiones por ácido. Finalmente, el canal NaV1.5 Na^+ también está involucrado en la regulación de la acidificación endosomal (Tabla 3).

1.6.2. Actividad de los canales iónicos en el cáncer.

Diferentes IOs están implicados en la desregulación del pH_i/pH_e en las células cancerosas y, de este modo, en la estimulación de la proliferación y adhesión celular, la motilidad, la invasión de la matriz extracelular, la resistencia a la apoptosis y el potencial metastásico. En consecuencia, los IO se han propuesto como un objetivo potencial para la terapia anticancerosa y como un nuevo sello distintivo del cáncer. Por el contrario, la acidificación celular, que es el motor último y definitivo del cuadro clínico de ciertas ENDs, ha demostrado ser altamente perjudicial en la neurodegeneración (Figura 2 y Tabla 2).

También hay un grupo de canales de Na^+ y H^+ voltaje-dependientes (Hv) cuya activación provoca la extrusión del exceso de H^+ intracelular y, por tanto, participa en la acidificación del compartimento extracelular (EC). Se ha descubierto que los Hv1 y/o Nav1.5 están altamente expresados en las células de cáncer de mama (CM) altamente invasivas, pero no en las poco invasivas. Por lo tanto, su regulación terapéutica reduce la migración de las células del CM, la invasión, el tamaño del tumor y el estadio clínico, todo ello debido a la inducción de la acidificación intracelular (IC, siendo también los Hv1 un factor importante que favorece la RCP de las células cancerosas (Figura 1).

1.7. Anomalías de los factores de crecimiento (FC, o GFs por growth factors) en la Neurodegeneración y el Cáncer.

La deficiencia de ciertos factores tróficos y de crecimiento humanos está directamente implicada en la patogénesis de varias ENDs. Diferentes estudios en animales y humanos han relacionado los déficits cognitivos con cambios en los factores tróficos cerebrales y periféricos. La eliminación de los FC esenciales da lugar a la apoptosis. La deficiencia de diferentes FC es una característica general de las ENDs que contribuye a ciertos síntomas, como la falta de tropismo y movilidad. Dado que la actividad del NHE1 es fundamental para la regulación del pH del SNC, diferentes FC derivados de las plaquetas (FCDP, o PDGF) o de otro tipo, también normalizan la homeostasis neuronal al estimular el metabolismo celular y la síntesis de ADN (Tabla 3). Desde el punto de vista terapéutico, una amplia gama de FC derivados de las plaquetas, o de otro tipo, activan el NHE. Se ha demostrado que el uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRFC o PRGF) induce una disminución importante de la deposición cerebral de amiloide- β ($A\beta$) y de la fosforilación de tau en un micromodelo de EA, a la vez que disminuye la reactividad de los astrocitos y la pérdida sináptica a la vez que reduce las respuestas inflamatorias, promoviendo así la degradación de $A\beta$.

Tanto en situaciones hipotróficas como normales, los FC aumentan el pH_i y estimulan el metabolismo celular y la síntesis de ADN; sin embargo, también pueden tener un efecto carcinógeno directo. De estas asociaciones patogenéticas surgen posibilidades terapéuticas concretas, que sugieren que el uso de los FC puede mejorar el instrumental terapéutico de ciertas ENDs. Algunos autores han estudiado la actividad o la deficiencia de diferentes FC en las ENDs, así como sus relaciones con la homeostasis ácido-base IC y EC, todo ello dentro del amplio concepto del “síndrome de abstinencia de factores tróficos” (SAFT, o TFWS) (Figura 2).

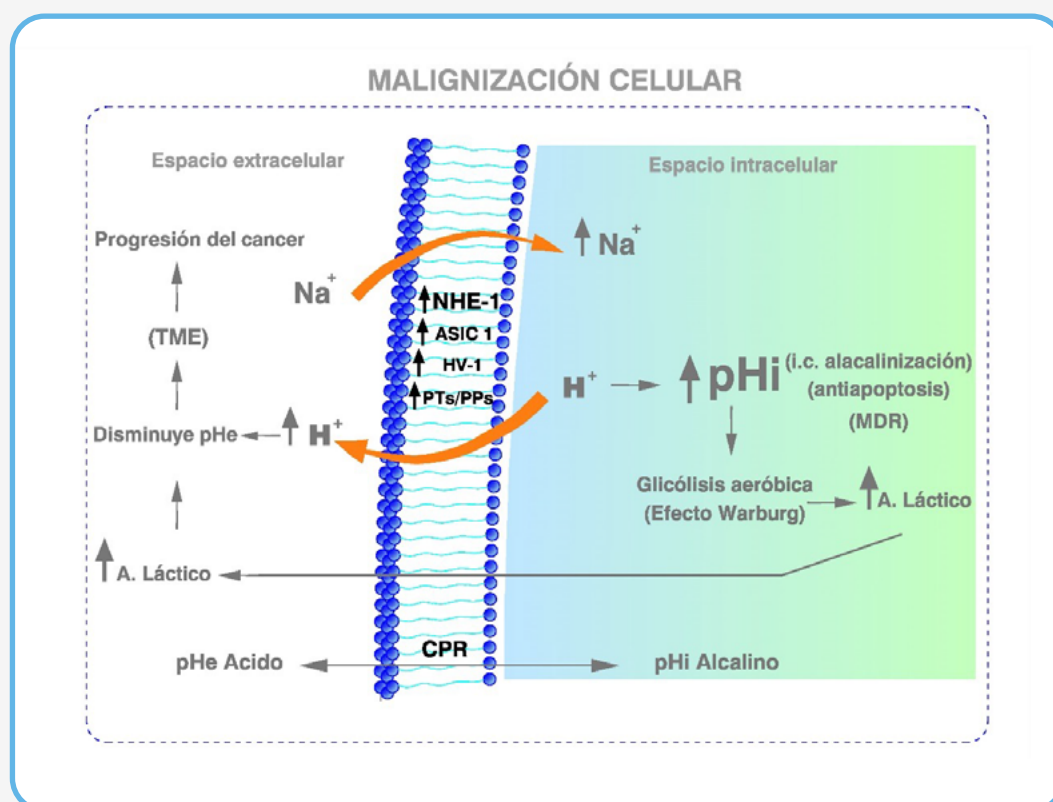
Partiendo inicialmente del concepto homeostático seminal, estos datos contribuyen a abrir nuevas y prometedoras áreas en el tratamiento regenerativo de las ENDs. Se puede concluir que el fracaso terapéutico actual en la prevención y el tratamiento de la EM y otras ENDs puede ser en gran medida secundario a la escasez de información sobre las funciones específicas de los diferentes FC en la patogénesis del TFWS. Por lo tanto, todos los esfuerzos terapéuticos deberían dirigirse a mantener la homeostasis ácido-base neural IC y EC dentro de un rango fisiológico muy estrecho. Esto evitaría el colapso metabólico inducido por la acidificación de las células neurales y la entrada de Ca^{++} , así como la activación secundaria de los programas de muerte celular o apoptosis, tanto en la EM como en otras ENDs.

1.8. La mitocondriopatía en la EM y otras enfermedades neurodegenerativas (ENDs).

La destacada interacción de la disfunción mitocondrial, la hipoxia, la acidificación y la inflamación es un tema relevante en la EM y otras ENDs. Se ha considerado que la disfunción mitocondrial representa un factor significativo en la etiopatogenia y la progresión de la ELA, la EA, la EP, etc. Varias líneas de evidencia sugieren que la disfunción mitocondrial puede estar crucialmente implicada en la patogénesis de la ELA. Las pruebas existentes indican que la enfermedad mitocondrial, ya sea como causa primaria o como factor contribuyente, debería convertirse en un objetivo importante para la intervención terapéutica en diferentes ENDs. En general, y a pesar de la evidencia acumulada disponible, puede decirse que el papel fundamental de la acidificación en el inicio y la progresión de las ENDs ha sido altamente subestimado.

En el deterioro de la función mitocondrial intervienen diferentes mecanismos. Entre ellos se encuentran los radicales libres, la actividad de inducción de la ON sintasa

mitocondrial y la consiguiente producción de ON, los cambios de pH, un sistema de transporte de electrones alterado, el estrés oxidativo y la una permeabilidad mitocondrial anormal. Por lo tanto, la mitocondriopatía debe considerarse firmemente en la patogénesis y el tratamiento de la EM. Por otra parte, es conocido que la mielinogénesis está muy dañada durante las diferentes etapas de la EM. Este proceso, tanto si tiene lugar en el sistema nervioso periférico (SNP) (células de Schwann o neurolemocitos) como en el SNC (oligodendrocitos), está estrechamente asociado con la dinámica mitocondrial. Por lo tanto, cualquier perturbación de la función mitocondrial puede dañar la mielinogénesis y empeorar la evolución de la EM. Como ya se ha dicho, la neuroinflamación es otra característica crucial que define la patología de la EM. En este proceso están implicadas diferentes citoquinas, como la IL-4, la IL-10, la IL-17 y el TNF- α . Además, la estimulación de la microglía y los macrófagos con la liberación de radicales libres (por ejemplo, especies reactivas de nitrógeno (ERN) y/o especies reactivas de oxígeno (ERO), conduce al daño mitocondrial mediante la regulación de las vías de muerte celular. Además, las mitocondrias desempeñan un papel crucial en la diferenciación de los oligodendrocitos. Por lo tanto, restaurar y/o estimular la función mitocondrial puede dar lugar a la remielinización y mejorar la evolución de la EM.



Referencias: Ver Parte II

Diferencias fenotípicas que afectan a depresión y ansiedad en la demencia.

Ramón Cacabelos, Juan C. Carril, Lola Corzo, Rocío Pego, Natalia Cacabelos, Margarita Alcaraz, Adriana Muñiz, Olaia Martínez-Iglesias, Vinogran Naidoo

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, Bergondo, A Coruña

Introducción.

Los trastornos del comportamiento (BD), incluyendo psicosis, depresión, ansiedad, apatía, trastornos del sueño y comportamientos extraños están presentes en el 10-90% de los pacientes con demencia. Los BD aumentan paralelamente al deterioro cognitivo y contribuyen a acelerar el deterioro cognitivo, con el consiguiente deterioro del funcionamiento diario, empobrecimiento de la calidad de vida y aumento del riesgo de institucionalización y de los costes globales para manejo de la demencia. Existe una retroalimentación positiva entre el deterioro cognitivo y los BD: los BD aumentan el riesgo de demencia y la demencia aumenta el riesgo de BD de inicio tardío.

Las diferentes formas de depresión (trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente o distimia, trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos, trastorno depresivo perimenopáusico, trastorno depresivo debido a una condición médica), representan un problema de salud mental prevalente en todo el mundo, con una prevalencia que oscila entre el 10% y el 40%, dependiendo de la edad, el sexo, el origen étnico y/o la patología subyacente.

En pacientes con demencia, la depresión está presente en alguna etapa de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que la depresión en sí misma a lo largo de la vida podría ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de demencia. En el pasado, el concepto de pseudodemencia depresiva o síndrome de Ganser se consideraba una forma prodrómica de demencia. La prevalencia de depresión en pacientes con demencia supera el 50% de los casos (10-70%), dependiendo de la etapa de la enfermedad y los criterios de inclusión diagnóstica. Se estima que la incidencia de depresión es superior al 30% en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más prevalente de demencia (50-60%), y superior al 40% en la demencia asociada con las enfermedades de Parkinson y Huntington. En un metaanálisis reciente, que incluyó 5897 personas con demencia de 20 estudios, las tasas de prevalencia de depresión en demencia leve, moderada y grave fueron del 38%, 41% y 37%, respectivamente. La prevalencia de ansiedad fue del 38%, 41% y 37%. En este estudio, la prevalencia de depresión y ansiedad no difirió con respecto a la etapa o el tipo de demencia. Se observaron diferencias geográficas y étnicas. Por ejemplo, la prevalencia de la depresión en la EA fue más baja en América, mientras que la ansiedad relacionada con la demencia vascular fue mayor en Europa que en Asia. En las poblaciones rurales y urbanas de Perú, México, Venezuela, Puerto Rico, Cuba, India, China y República Dominicana, se identificó depresión en 5.8% de la población (4.4% de los hombres, 6.6% de las mujeres) (N=17.031) y en 12.4% (18.9% de los hombres, 10.1% de las mujeres) de los pacientes con demencia (N=1612). En pacientes coreanos (N=1824), la demencia se asoció significativamente con depresión, especialmente en

pacientes de 45 a 64 años. En pacientes albaneses, la prevalencia de depresión entre los pacientes con demencia fue del 44.9% (61%, depresión moderada; 28%, depresión severa).

La ansiedad en la demencia ha recibido menos atención que la depresión. La ansiedad también es un factor de riesgo para la demencia y los comportamientos similares a la ansiedad son persistentes en los pacientes con demencia. La prevalencia de ansiedad en la demencia en la mayoría de los estudios varía de 5% a más del 70%. En nuestra propia casuística (N=1006), la ansiedad y la depresión están presentes en más del 60-70% de los casos de demencia a lo largo del curso clínico de la enfermedad, con importantes diferencias relacionadas con el sexo.

Los pacientes con EA muestran comorbilidades (>50%) que pueden contribuir a un mayor riesgo de BD. Todos los trastornos concomitantes presentes en un paciente con demencia requieren intervención farmacológica, junto con medicamentos convencionales contra la demencia. En términos generales, más del 60% de los pacientes con EA reciben 6-12 fármacos/día en regímenes terapéuticos multifactoriales.

La eficacia de los antidepresivos en pacientes con diferentes formas de depresión fluctúa entre el 30% y el 60% de los casos durante los primeros tres meses de tratamiento. Los estudios directos muestran que entre las diferentes clases de antidepresivos, la agomelatina, la amitriptilina, el escitalopram, la mirtazapina, la paroxetina, la venlafaxina y la vortioxetina son más eficaces que la fluvoxamina, la reboxetina y la trazodona. Los abandonos son más frecuentes con amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina. Los mejores antidepresivos tienen una tasa de remisión promedio de 50.78%, que es aproximadamente 1.5 veces mayor que la tasa de remisión de los antidepresivos promedio (30.30%) y 20 veces mayor que la de los peores antidepresivos, con un sesgo sustancial, dependiendo de quién informe.

Aunque la mayoría de los tratamientos antidepresivos son relativamente efectivos en el tratamiento de la depresión que acompaña a la demencia, las interacciones medicamentosas (DDI) son frecuentes y el tratamiento antidepresivo no está exento de reacciones adversas a medicamentos (RAM), especialmente en pacientes que habitualmente están sujetos a un régimen de polifarmacia debido a otras enfermedades concomitantes. Además, el efecto antidepresivo de la mayoría de los tratamientos disponibles varía mucho. Cuando se administra basándose únicamente en criterios clínicos, el margen de error (ineficacia, toxicidad) supera el 50%; sin embargo, cuando se aplica un tratamiento personalizado basado en el conocimiento del perfil farmacogenético del paciente, la optimización del efecto terapéutico mejora en más del 30% de los casos en un período de 1-3 meses.

En el caso específico de la EA, las diferentes variantes de genes patógenos asociados a la EA afectan a la gravedad del cuadro depresivo e influyen en la respuesta terapéutica a los antidepresivos convencionales y a los regímenes terapéuticos multifactoriales que incluyen tratamiento antidemencia más antidepresivos y otros tratamientos contra enfermedades concomitantes. Los resultados de estas estrategias terapéuticas mejoran dramáticamente cuando se basan en principios farmacogenéticos y se administran en un estilo personalizado.

En cualquier circunstancia, la eficacia terapéutica de un fármaco depende de múltiples factores: edad, sexo, etnia, estructura química del fármaco, propiedades biofarmacéuticas de los principios activos, farmacocinética, farmacodinámica, nutrición, enfermedades concomitantes, interacción con otros fármacos y/o alimentos, y perfil genómico de cada persona. El aparato farmacogenómico compuesto por genes patógenos, mecanistas, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos permite la personalización de los tratamientos farmacológicos y la optimización de los resultados terapéuticos con fármacos convencionales y con nuevos productos en ensayos clínicos.

La farmacogenómica de la EA demuestra que la eficacia y seguridad de los fármacos antidemencia están mediadas por factores farmacogenómicos en más del 80% de los casos, y que la aplicación de principios farmacogenéticos ayuda a mejorar temporalmente las funciones cognitivas y minimizar tanto las DDI como las RAM derivadas de la polifarmacia a las que están sometidos más del 90% de los pacientes con demencia.

En este estudio retrospectivo analizamos el perfil farmacogenético de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y la influencia que los perfiles fenotípicos y farmacogenéticos individuales de cada paciente tienen tanto en la gravedad de la depresión y/o ansiedad como en la respuesta al tratamiento en pacientes con EA. En este artículo nos centramos en aspectos fenotípicos que afecta al estado emocional y a la respuesta al tratamiento de ansiedad y depresión en casos de demencia; y en un próximo artículo informaremos de los genes con mayor impacto farmacogenético en el tratamiento de la ansiedad y la depresión en pacientes con demencia.

Casos y procedimientos de evaluación.

Como extensión de un análisis previo en una muestra de 1006 pacientes, en el que se demostró la influencia de genes patogénicos asociados a la EA en la respuesta cognitiva y emocional a un tratamiento multifactorial, reclutamos una nueva cohorte de pacientes con trastornos del SNC, registrados en la Base de Datos CIBE del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica (periodo: 2010-2022) y sometido a un protocolo diagnóstico similar. Esta cohorte incluye pacientes (N=2588; edad: 53.49±0.37 años) de ambos sexos (1550 mujeres; edad: 54.94±0.37 años; 1038 hombres; edad: 51.32±0.6) con los siguientes diagnósticos: enfermedad de Alzheimer (EA) (17.85%); Trastorno cerebrovascular (ECV) (3.05%); Depresión (DP) (35.32%); Epilepsia (EP) (2.24%); Migraña (MG) (4.42%); Trastorno del movimiento (DM) (2.7%); Enfermedad de Parkinson (EP) (4.71%); Trastorno cerebral postraumático (PTB) (3.21%); Esquizofrenia y psicosis (SCZ) (3.05%); Accidente cerebrovascular (STR) (2.01%); demencia vascular (VD) (13.33%); y otros trastornos (7.88%).

Todos los pacientes se sometieron al siguiente protocolo: (i) examen clínico, (ii) análisis de sangre y orina, (iii) evaluación neuropsicológica (Mini-Mental State Examination, MMSE; Hamilton-Anxiety Rating Scale, HARS; Hamilton-Depression Rating Scale, HDRS), (iv) evaluación cardiovascular (ECG), (v) neuroimagen estructural (resonancia magnética cerebral), (vi) neuroimagen funcional (mapeo cerebral, topografía óptica cerebral), (vii) evaluación genómica y (viii) perfil farmacogenético.

Factores fenotípicos que influyen en la respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales.

-Variación fenotípica.

Existen características fenotípicas importantes que influyen en la respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales en pacientes dementes con depresión y / o ansiedad. La comparación de pacientes con depresión y pacientes con demencia revela diferencias fenotípicas significativas en los parámetros bioquímicos, hematológicos, metabólicos, cognitivos, emocionales y antropométricos. La variación fenotípica está presente en el 70% de los parámetros analizados con diferencias relevantes relacionadas con el sexo. Los parámetros bioquímicos, hematológicos, metabólicos, psicométricos y antropométricos son diferentes entre mujeres y hombres. El ECG es anormal en más del 40% de los casos (43% en mujeres y 54% en hombres). Los valores de presión arterial son más altos en hombres que en mujeres y la frecuencia cardíaca es más rápida en mujeres que en hombres. Los niveles de colesterol total (CHO), colesterol HDL y colesterol LDL son más altos en las mujeres que en los hombres, y los niveles de triglicéridos son

más altos en los hombres que en las mujeres. Los niveles de glucosa son mucho más altos en los hombres que en las mujeres. La función renal, la función hepática, algunas enzimas (ALP, CK) y electrolitos (K^+) también muestran diferencias relacionadas con el sexo. Los valores de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina son más altos en hombres que en mujeres; por el contrario, los recuentos de plaquetas son más elevados en mujeres que en hombres. El número de glóbulos blancos es mayor en los hombres que en las mujeres, especialmente leucocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos; sin embargo, los linfocitos son más abundantes en las mujeres. Los valores de hierro y ferritina son más elevados en los hombres, mientras que los niveles de ácido fólico y vitamina B_{12} son más altos en las mujeres. Muchos de estos parámetros también muestran diferencias significativas en pacientes con depresión vs demencia.

-Tratamientos.

Los pacientes con deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo recibieron (>3 meses) una terapia multifactorial personalizada integrada por CDP-colina (500 mg / día, p.o.) (donante de colina y metabolito intermedio en la síntesis y reparación del ADN), Piracetam (1600 mg/día, p.o.) (fármaco nootrópico), Sardilipin (E-SAR-94010) (250 mg, t.i.d.) (nutracéutico con efectos hipolipemiantes y propiedades antiateroscleróticas), y Animon Complex® (2 cápsulas/día) (un compuesto nutracéutico integrado por un extracto purificado de *Chenopodium quinoa* (250 mg), sulfato ferroso (38.1 mg equivalente a 14 mg de hierro), ácido fólico (200 µg) y vitamina B_{12} (1 µg por cápsula). Alrededor del 5% de los pacientes recibieron donepezilo (5 mg/día). Los pacientes con deficiencia crónica de hierro (<35 µg/ml) (4%), ácido fólico (<3 ng/ml) (6%) o vitamina B_{12} (<170 pg/ml) (5%) recibieron una suplementación adicional de hierro (80 mg/día), ácido fólico (5 mg/día) y vitaminas del complejo B (B_1 , 15 mg/día; B_2 , 15 mg/día; B_6 , 10 mg/día; B_{12} , 10 µg/día; nicotinamida, 50 mg/día), respectivamente, para mantener niveles estables de hierro sérico (50-150 µg/mL), ácido fólico (5-20 ng/mL) y niveles de vitamina B_{12} (500-1000 pg/mL) para evitar la influencia negativa de estos factores metabólicos en la cognición y el estado de ánimo. Los pacientes con hipertensión (>150/85 mmHg) (35%) recibieron enalapril (5-20 mg/día, p.o.); pacientes con hipercolesterolemia (>220 mg/dL) (25%) recibieron atorvastatina (10-20 mg/día); pacientes con hipertrigliceridemia (>150 mg/dL) recibieron fenofibrato (160 mg/día); pacientes con diabetes (glucosa >105 mg/dL) (20%) recibieron metformina (850-1700 mg/día, p.o.); y pacientes (<10%) con otras dolencias (por ejemplo, hipotiroidismo, hiperuricemia, trastornos cardiovasculares) recibieron el tratamiento adecuado de acuerdo con su condición médica. Los pacientes con depresión moderada a severa (40%) recibieron fluoxetina (20 mg/día), paroxetina (20 mg/día) o sertralina (50 mg/día); y los pacientes con agitación y/o ansiedad moderada a severa (20%) recibieron Alprazolam (0.5-1.0 mg/día) o Lorazepam (1-2 mg/día). Menos del 3% de los pacientes requirieron neurolépticos (risperidona, quetiapina, levomepromazina, haloperidol) para el tratamiento de la BD grave. Ningún paciente necesitó antiepilépticos.

-Cambios en el rendimiento mental, depresión y ansiedad.

Como era de esperar, la disfunción cognitiva fue mucho más pronunciada en los pacientes con demencia que en la mayoría de las otras patologías que afectan al SNC y los niveles de ansiedad y depresión fueron mayores en los pacientes depresivos. En general, el deterioro cognitivo y emocional tiende a ser mayor en las mujeres que en los hombres. Alrededor del 70% de los pacientes con EA muestran diversos grados de depresión [58.35% Leve (HDRS 8-13; puntuación: 10.88 ± 0.10); 29.18% Moderado (HDRS 14-18; puntuación: 15.67 ± 0.11); 8.24% Grave (HDRS 19-22; puntuación: 20.62 ± 0.28); 4.23% Muy grave (HDRS >23; puntuación: 26.36 ± 0.99) y 60% muestran diferentes niveles de ansiedad [80.13% Leve (HARS 10-17; puntuación: 12.15 ± 0.16); 15.63% Leve-Moderado (HARS 18-24; puntuación: 19.57 ± 0.17); 4.24% Moderado-Grave (HARS >25; puntuación: 27.01 ± 0.01)].

Después de tres meses de tratamiento multifactorial, las funciones cognitivas (puntuación MMS) mejoran sin alcanzar un nivel significativo, con una tasa de

respuesta (RR) del 70%. La función cognitiva mejora durante los primeros seis meses con este régimen terapéutico y disminuyó a partir de entonces. El RR es mejor en las mujeres (80%) que en los hombres (56%). Por el contrario, los síntomas depresivos (puntuación HDRS) y ansiosos (puntuación HSRS) mejoran en aproximadamente el 90% de los pacientes y esta mejora es persistente. En general, los tratamientos con fines múltiples son más efectivos para mejorar la depresión y la ansiedad en la demencia que los tratamientos antidepresivos y ansiolíticos aislados, ya que en un porcentaje de pacientes (>20%) los trastornos del estado de ánimo son causados por factores periféricos, medicamentos y un mal manejo del complejo demencia.

-Factores que influyen en la cognición y el estado de ánimo.

Además de los factores genómicos asociados a la demencia, la depresión y la ansiedad, así como del perfil farmacogenómico de cada paciente, existen una serie de parámetros fenotípicos que afectan directa o indirectamente a la actividad mental y al estado de ánimo, probablemente también condicionando la respuesta al tratamiento. Entre los factores fenotípicos más relevantes con potenciales efectos nocivos se encuentran los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa, la presión arterial, la función cardiovascular, la insuficiencia cerebrovascular y el índice de masa corporal (IMC).

Colesterol. La hipocolesterolemia (CHO<140 mg/dL; 122.30±1.74 mg/dL), la normocolesterolemia (CHO: 140-240 mg/dL; 196.87±0.61 mg/dL) y la hipercolesterolemia (CHO>240 mg/dL; 272.73±1.26 mg/dL) están presentes en el 4.61%, 69.42% y 25.97% de los pacientes con AD + DP, respectivamente. Los niveles de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL son más altos en mujeres que en hombres ($p < 0.001$). Los niveles de CHO afectan la cognición, pero no la depresión o la ansiedad. Los pacientes con >240 mg/dL muestran un peor rendimiento mental que los pacientes con niveles normales o bajos de CHO. Sólo los pacientes con niveles normales de CHO habían mejorado las puntuaciones MMSE después de tres meses de tratamiento. El rendimiento mental es significativamente peor ($p < 0.001$) en pacientes con niveles más bajos de CHO que en pacientes con niveles altos de CHO. Todos los pacientes responden significativamente a la intervención antidepresiva y ansiolítica, independientemente de los niveles de CHO.

Triglicéridos. Los niveles normales de TG (TG 50-150 mg/dL; 90.49±0.61 mg/dL) se encuentran en el 71.84% de los pacientes, mientras que los niveles bajos de TG (TG<50 mg/dL; 39.75±0.47 mg/dL) aparecen en el 9.62% de los pacientes y los niveles altos de TG (TG>150 mg/dL; 218.16±4.11 mg/dL) en el 18.54% de los casos. Las concentraciones plasmáticas de TG son más altas en hombres que en mujeres ($p < 0.005$). Los niveles de TG influyen en la cognición y la ansiedad, pero no en la depresión. La respuesta cognitiva al tratamiento sólo es significativa en pacientes con niveles normales de TG ($p < 0.05$). Existen diferencias significativas ($p < 0.001$) en la cognición y el estado de ánimo entre los pacientes con niveles bajos y altos de TG. Los síntomas de depresión y ansiedad responden igualmente bien ($p < 0.001$) en pacientes normo, hipo e hiper-TG.

Glucosa. Los pacientes con niveles normales de glucosa (G 75-105 mg/dL; 90.23±0.16 mg/dL) representan el 78.14% de los casos; el 3.56% de los pacientes son hipoglucémicos (G<75 mg/dL; 70.40 mg/dL) y el 18.30% son hiperglucémicos (G>105 mg/dL; 130.01±1.92 mg/dL). Los niveles de glucosa son mucho más altos en hombres que en mujeres ($p < 0.001$). Los niveles de glucosa afectan la cognición y el estado de ánimo. La función cognitiva es significativamente peor ($p < 0.001$) en pacientes diabéticos que en pacientes normoglucémicos; y la depresión es más grave en diabéticos ($p < 0.001$) que en pacientes con niveles normales de glucosa o en hipoglucémicos. Los síntomas de ansiedad también son más significativos en diabéticos que en pacientes normo- o hipoglucémicos ($p < 0.001$). Los diabéticos no muestran ninguna mejoría en la cognición; por el contrario, la ansiedad y los síntomas depresivos mejoran significativamente ($p < 0.001$) en todos los pacientes, sin relación con los niveles de glucosa.

Presión arterial. La presión arterial sistólica (PAS) (120–150 mmHg) es normal en 47.54% de los pacientes (PAS baja<120 mm Hg: 28.96%; PAS alta>150 mm Hg:23.50%) y la presión arterial diastólica normal (PAD) (70–80 mm Hg) está presente en 62.82% de los casos (PAS baja<70 mm Hg: 13.88%; PAS alta>85 mm Hg; 23.30%). Tanto la PAS como la PAD afectan la cognición y el estado de ánimo en pacientes dementes. Los valores de presión sistólica y diastólica son más altos en hombres que en mujeres ($p < 0.001$). Las puntuaciones basales de MMSE son significativamente más pobres en pacientes con hipertensión (PAS>150 mm Hg; DBP>85 mm Hg) que en pacientes normotensos; y solo los pacientes con valores normales de PA muestran una mejoría significativa en la cognición después de tres meses de tratamiento (B-MMSE: 24.92 ± 0.18 vs 3M-MMSE: 26.38 ± 0.49 ; $p < 0.05$). Sin embargo, la PA no afecta los cambios emocionales. En pacientes normotensos, de manera similar a los pacientes hipotensos o hipertensos, tanto la ansiedad como la depresión mejoran con el tratamiento de B-HARS 15.79 ± 0.14 a 11.84 ± 0.45 ($p < 0.001$) y de B-HDRS 14.54 ± 0.13 a 10.32 ± 0.46 ($p < 0.001$), respectivamente.

Función cardiovascular. Los factores de riesgo cardiovascular pueden contribuir a la depresión y la ansiedad en pacientes con DCL. Alrededor del 55% de los pacientes con EA+DP muestran un ECG normal (13% ECG limítrofe; 32% ECG anormal). La tasa de mortalidad es más rápida en las mujeres que en los hombres ($p < 0.001$). Los pacientes con ECG normal exhiben un mejor rendimiento mental que los pacientes con ECG limítrofe o anormal. Las puntuaciones de ansiedad son más altas en pacientes con ECG anormal que en pacientes con ECG normal ($p < 0.001$). La disfunción del ECG no afecta significativamente los síntomas depresivos ni la respuesta terapéutica positiva mostrada por más del 60% de los pacientes al tratamiento.

Índice de Masa Corporal (IMC) y Obesidad. Los índices de masa corporal (IMC) encontrados en pacientes con demencia se dividen en las siguientes cuatro categorías: (i) Bajo peso (IMC <18.5 Kg/m²) (IMC medio: 17.05 ± 0.19 Kg/m²) (1.87%); (ii) Peso normal (IMC: 18.5–24.9 kg/m²) (IMC medio: 22.49 ± 0.05 kg/m²) (33.54%); (iii) Sobrepeso (IMC: 25–29.9 Kg/m²) (IMC medio: 27.41 ± 0.04 Kg/m²) (40.34%); y (iv) Obesidad (IMC>30 Kg/m²) (IMC medio: 33.73 ± 0.14 Kg/m²) (24.25%). Entre los obesos, se diferencian las siguientes clases: (i) Clase 1 (IMC: 30–35 Kg/m²) (IMC medio: 31.58 ± 0.06 Kg/m²) (71.97%); (ii) Clase 2 (IMC: 35–40 Kg/m²) (IMC medio: 36.99 ± 0.12 Kg/m²) (22.22%); y (iii) Clase 3 (IMC>40 Kg/m²) (IMC medio: 42.88 ± 0.56 Kg/m²) (5.81%).

Existen grandes diferencias entre el rendimiento cognitivo y el estado emocional de los pacientes con bajo peso en comparación con los de peso normal y las personas obesas. La mejor respuesta cognitiva se observa en pacientes de peso normal y la peor con pacientes con bajo peso. Del mismo modo, los pacientes con bajo peso son los que peor responden en términos de ansiedad y depresión; en contra, los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad son buenos respondedores, con mejoras significativas en HARS y HDRS. Entre los obesos, la mejor respuesta terapéutica al tratamiento multifactorial se observa en los obesos de clase 1 y la peor respuesta se encuentra en los obesos de clase 3.

Referencias

- 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, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñiz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 10.2217/pgs-2022-0137, 2023.

Impacto del gen CYP2D6 sobre la actividad neuronal. ¿Biomarcador para ansiedad, regulación emocional y deterioro cognitivo?

Iván Tellado

Departamento de Diagnóstico Digital

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, Bergondo, A Coruña

El gen *CYP2D6* es un gen muy importante para el ser humano. Pertenece a la familia CYP2 del complejo enzimático citocromo P450, que es clave para multitud de reacciones enzimáticas del organismo. Se expresa especialmente en el hígado y participa en la metabolización de múltiples químicos, entre los que se encuentran más del 25% de los fármacos de uso extendido como betabloqueantes, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, opioides, antipsicóticos, antineoplásicos, etc. El gen *CYP2D6* se expresa también activamente en el sistema nervioso central (SNC), de forma notable en el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo y el córtex, además de en el cerebelo (1). A nivel del SNC es responsable de la biotransformación de ciertos neurotransmisores (serotonina y dopamina), de la biosíntesis de endorfinas y del metabolismo de psicofármacos (2, 3, 4).

Es un gen muy polimórfico. Se han descrito al menos unos 116 alelos que codifican alrededor de 70 aloenzimas con diferente actividad metabólica (5). Esta alta variedad genómica determina que en una población se observen diferentes grupos de individuos que difieren significativamente en su actividad enzimática. Estas subpoblaciones están formadas por: (a) individuos que muestran una actividad enzimática deficiente (metabolizadores pobres o MP), (b) individuos que tienen una actividad enzimática intermedia (metabolizadores intermedios o MI), (c) individuos con una actividad enzimática normal (metabolizadores normales o MN) y (d) individuos con una actividad enzimática incrementada (metabolizadores ultrarrápidos o MU). Desde un punto de vista global, la mayoría de los individuos estudiados son MN (>80%), pero existen grandes diferencias étnicas en la frecuencia de MP y MU a nivel mundial. En promedio, aproximadamente el 6.28% de la población mundial es MP. Europeos (7.86%), polinesios (7.27%) y africanos (6.73%) presentan la mayor tasa de MP y los orientales (0.94%) la menor. La frecuencia de MP en poblaciones de oriente medio, asiáticas y americanas está alrededor del 2-3%. Las duplicaciones son infrecuentes entre los europeos, pero en el este de África alcanza una tasa de 29% (6). La clasificación de los fenotipos de acuerdo con los haplotipos principales es la siguiente: MN (CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*27, CYP2D6*33, CYP2D6*35, CYP2D6*39, y CYP2D6*48), MI (CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*29, CYP2D6*41, CYP2D6*49, CYP2D6*50, CYP2D6*51, CYP2D6*55, CYP2D6*59, y CYP2D6*72), MP (CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*13, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*16, CYP2D6*18, CYP2D6*19, CYP2D6*20, CYP2D6*21, CYP2D6*36, CYP2D6*38, CYP2D6*40, CYP2D6*42, CYP2D6*44, CYP2D6*47, CYP2D6*51, CYP2D6*56, CYP2D6*57, y CYP2D6*62) y MU (CYP2D6*1×N, CYP2D6*2×N, CYP2D6*35×2, y CYP2D6*53) (7). Los individuos portadores de dos alelos funcionalmente activos son MN. Los individuos portadores de un alelo activo y otro inactivo muestran una actividad enzimática

intermedia y son MI. Los individuos portadores de dos alelos inactivos son MP. Los MU tienen alelos activos duplicados varias veces y presentan un incremento significativo de su actividad enzimática.

El gen *CYP2D6* se expresa de manera elevada en las neuronas. Esta expresión tiene lugar mayoritariamente en las neuronas que se localizan en la corteza, el tálamo y el hipotálamo. Sin embargo, hoy en día, y a pesar del conocimiento que se tiene acerca de la clara participación de este gen en el metabolismo y síntesis de neurotransmisores y de otras moléculas del SNC, no está bien caracterizado su papel sobre la actividad cerebral. **Kirchheiner et al.** (1) demostraron la influencia del *CYP2D6* sobre la perfusión cerebral. Este trabajo encontró una relación entre el estatus metabolizador *CYP2D6* y la perfusión cerebral. Los MP mostraron mayor nivel de perfusión cerebral en reposo especialmente en el tálamo, respecto a los MN y los MI presentaron un nivel de perfusión intermedio. A pesar de que estos hallazgos sugieren un papel funcional del *CYP2D6* en el cerebro, es necesario evaluar su efecto sobre la propia actividad neuronal para demostrar de manera inequívoca la función intrínseca que tiene este gen a nivel cerebral. Actualmente disponemos de la tecnología adecuada para medir y analizar la actividad neuronal mediante electroencefalografía cuantitativa (qEEG) y tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (o LORETA por sus siglas en inglés). LORETA permite evaluar las interacciones neuronales proporcionando imágenes funcionales tridimensionales de la actividad eléctrica cerebral basadas en EEG con una localización exacta, aunque con baja resolución (8), permitiendo localizar las fuentes generadoras de la actividad bioeléctrica cortical. Además, LORETA puede evaluar la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales (9). La eficacia y precisión de LORETA para identificar disfunciones a nivel cortical y problemas de conectividad asociados a perfiles genómicos específicos ha sido demostrada anteriormente en estudios previos (10).

En el presente estudio nos propusimos caracterizar la influencia del gen *CYP2D6* sobre la función cerebral, comparando la actividad oscilatoria neuronal en reposo de MN, MI, MP y MU. Se estudiaron 126 sujetos sanos, de edades comprendidas entre los 19 y los 85 años. Estos sujetos no sufrían en el momento de la realización del estudio ninguna enfermedad psiquiátrica o neurológica y acudieron a nuestro centro para realizar un chequeo preventivo o un screening farmacogenético. No fueron incluidos sujetos con historia de traumatismo craneoencefálico, abuso de sustancias (incluyendo el alcohol) y diagnóstico de diabetes. Los participantes fueron divididos en 70 MN, 41 MI, 4 MP y 11 MU. Su perfil *CYP2D6* fue determinado usando el ADN obtenido en muestras de sangre periférica. A cada sujeto se le realizó un registro EEG para obtener su actividad bioeléctrica cerebral en una situación de reposo con los ojos cerrados de acuerdo con el sistema internacional 10-20. Para computar la distribución intracortical de la actividad bioeléctrica se emplearon fragmentos libres de artefactos y usamos LORETA. Las imágenes funcionales de densidad espectral fueron computadas para 6 bandas de frecuencia: delta (1.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha1 (8-10 Hz), alpha2 (10-13 Hz), beta1 (13-21 Hz) y beta2 (21-30 Hz).

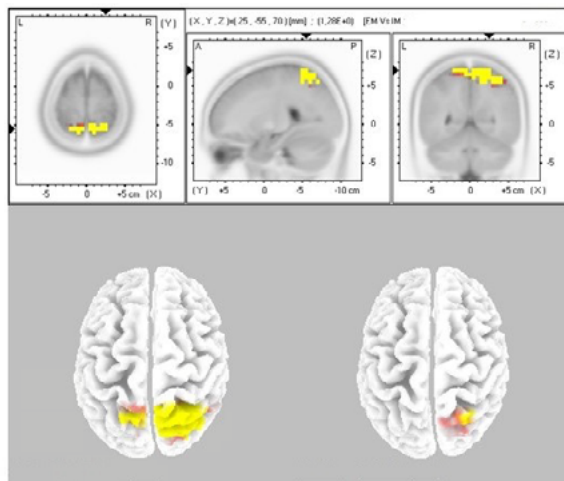
Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en la banda de frecuencia alpha entre los diferentes grupos analizados. Estas alteraciones de la actividad alpha aparecen a nivel de la corteza parietal y de la parte posterior del giro cingulado (que es una circunvolución del área media del cerebro que forma parte del sistema límbico). Los MN muestran más alpha1 y alpha2 con respecto a los MI en regiones bilaterales del lóbulo parietal (imagen 1). Los MN también muestran más alpha1 en amplias áreas pertenecientes al lóbulo parietal con respecto a los MP (imagen 2). Los MN muestran más alpha1 con respecto a los MU en un área restringida bilateral del lóbulo parietal que se corresponde con el área de Brodmann (AB) 40 (imagen 3). Los MI presentan más alpha1 con respecto a los MP en el lóbulo parietal y occipital, sobre todo en el hemisferio izquierdo, y en el giro cingulado posterior (imagen 4). Se observa, por tanto, un gradiente MN>MI>MP en cuanto a la actividad alpha cortical (imagen 5). A mayor defecto genético menor es la actividad alpha. También encontramos que los MN presentan mayor actividad alpha que los MU en una limitada región bilateral del lóbulo parietal.

Nuestros resultados demuestran que el *CYP2D6* modula de manera significativa la actividad cerebral en sujetos sanos. La menor actividad enzimática *CYP2D6* esperada en el cerebro de los individuos pertenecientes a los grupos MI y MP da lugar a alteraciones funcionales sobre todo en el lóbulo parietal, con un descenso significativo de la actividad alpha en esta región. La actividad alpha es la actividad normal de reposo activo en el cerebro sano. Es la actividad predominante en los lóbulos parietal y occipital cuando registramos la actividad cerebral en vigilia manteniendo los ojos cerrados. La menor presencia de alpha en los sujetos MI y MP respecto a los MN puede indicar un menor grado de reposo cortical o un reposo menos eficiente. Cuando comparamos los MI respecto a los MN el descenso de actividad ocurre en las bandas alpha1 y alpha2. Las áreas más afectadas son AB7 en cuanto a la actividad alpha1 y el AB40 en lo que respecta a la actividad alpha2. Esta última región es un área que está implicada en la lectura, tanto con respecto a su significado como a la fonología. El AB7, por su parte, es un área que interviene en la percepción somatosensorial y en la integración de la información visual y somatoespacial. Los sujetos MP muestran un descenso de alfa respecto a los MN de mayor grado que los MI. Es posible que las diferencias encontradas durante el reposo muestren una menor eficiencia de los circuitos neuronales encargados de la percepción somatosensorial y la propiocepción en los sujetos MI y MP respecto a los MN. Además, un estado de reposo menos potente, que está en concordancia con los hallazgos de Kirchheiner et al. (mayor perfusión en el tálamo, lo cual refleja mayor nivel de alerta) podría reflejar una predisposición aumentada para trastornos emocionales y/o de ansiedad en estos sujetos. Al comparar los MI frente a los MP, éstos muestran menor actividad alpha1 a nivel del cíngulo posterior, que es una región especialmente importante en la atención y la memoria a largo plazo. Alteraciones en esta región pueden reflejar además de una actividad anormal en la integración sensorial, una disfunción localizada en una región especialmente importante en atención y memoria. Es también un área cuya hiperactividad se ha asociado a ansiedad en pacientes con depresión (11).

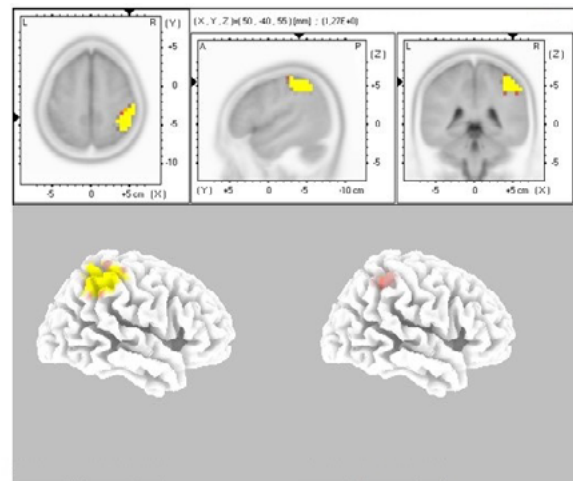
En conclusión, en nuestra muestra formada por individuos sanos, los sujetos que han heredado un genotipo *CYP2D6* defectuoso presentan una menor actividad de reposo alpha sobre todo en el lóbulo parietal (y en el giro cíngulo posterior) respecto a los individuos con genotipo normal. Esta disminución es directamente proporcional al defecto genético, de tal forma que los MP presentan menos alpha que los MI y estos menos que los MN. Es plausible pensar, ya que la enzima *CYP2D6* interviene en la biotransformación de neurotransmisores, que defectos en la neurotransmisión generan alteraciones en la actividad neuronal. Puede que la actividad bioeléctrica alterada que observamos constituya un rasgo propio o alternativamente ser un mecanismo compensatorio que surge en estos sujetos genéticamente vulnerables, para mantener el rendimiento neuronal apropiado (hay que recordar que nuestro estudio fue realizado con sujetos sanos). En cualquier caso, parece probable que el descenso observado del alpha normal durante un periodo de descanso como el que tiene lugar durante la realización del registro EEG en reposo (es decir, un estado de reposo menos potente), sea reflejo de una menor eficiencia o incluso de cierto daño por sobreactividad cortical en estos sujetos. De hecho, se ha descrito que una menor actividad alfa parietal en el hemisferio izquierdo se asocia con un menor control atencional (es decir con una menor capacidad cognitiva para regular la asignación de atención). Un menor control atencional se traduce en una peor regulación efectiva de las emociones (12). Mas allá de la dimensión emocional, las regiones afectadas, sobre todo en los MP, están implicadas en funciones cognitivas de primer orden. El descenso significativo de actividad alpha en estas regiones, especialmente en el giro cíngulo posterior, que interviene en la atención y en la memoria, podría ser un biomarcador temprano de una mayor predisposición a sufrir demencia a edad avanzada. Además, hay datos que apoyan la mayor predisposición de sufrir demencia en estos individuos, como el hecho de que el porcentaje de pacientes con enfermedad de Alzheimer que son MI o MP es especialmente elevado (alrededor del 43%). Además estos pacientes presentan problemas con la terapia antidemencia, debido a que fármacos como el donepezil, memantina, tacrina y galantamina son sustratos de la enzima *CYP2D6* (12).

Referencias

- 1 Kirchheiner J, Seeringer A, Godoy AL, Ohmle B, Maier C, Beschoner P, Sim EJ, Viviani R. CYP2D6 in the brain: genotype effects on resting brain perfusion. *Mol Psychiatry*. 2011 Mar;16(3):237, 333-41. doi: 10.1038/mp.2010.42. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368706.
- 2 Cacabelos, R. Pharmacogenomics of Central Nervous System (CNS) Drugs. *Drug development research* 2012; 73:461-76. doi.org/10.1002/ddr.21039
- 3 Yu AM, Idle JR, Byrd LG, Krausz KW, Kupfer A, Gonzalez FJ. Regeneration of serotonin from 5- methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics*. 2003a; 13:173-181.
- 4 Zhu W . CYP2D6: A key enzyme in morphine synthesis in animals. *Med Sci Monit*. 2008; 14: SC15-18
- 5 <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>.
- 6 Cacabelos R, Martínez R, Fernández-Novoa L, Carril JC, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, Tellado I, Leszek J, McKay A, Takeda M, “Genomics of Dementia: APOE- and CYP2D6-Related Pharmacogenetics”, *International Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 2012, Article ID 518901, 37 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/518901>
- 7 R. Cacabelos, *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*, EuroEspes Publishing, Coruña, Spain, 2012.
- 8 Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, et al. (2011) Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 369: 3768–3784.
- 9 Pascual-Marqui RD (2007) Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition. *arXiv:0711.1455 [stat.ME]*, November-09. Arxiv website. Available: <http://arxiv.org/abs/0711.1455>.
- 10 Canuet L, Tellado I, Couceiro V, Fraile C, Fernandez-Novoa L, Ishii R, Takeda M, Cacabelos R. Resting-state network disruption and APOE genotype in Alzheimer’s disease: a lagged functional connectivity study. *PLoS One*. 2012;7(9):e46289. doi: 10.1371/journal.pone.0046289. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23050006; PMCID: PMC3457973.
- 11 Lin IM, Yu HE, Yeh YC, Huang MF, Wu KT, Ke CK, Lin PY, Yen CF. Prefrontal Lobe and Posterior Cingulate Cortex Activations in Patients with Major Depressive Disorder by Using Standardized Weighted Low-Resolution Electromagnetic Tomography. *J Pers Med*. 2021 Oct 21;11(11):1054. doi: 10.3390/jpm11111054. PMID: 34834408; PMCID: PMC8622917.
- 12 Alfonso MR, Miquel TF, Xavier B, Blanca AS. Resting parietal electroencephalogram asymmetries and self-reported attentional control. *Clin EEG Neurosci*. 2013 Jul;44(3):188-92. doi: 10.1177/1550059412465871. Epub 2013 Mar 31. PMID: 23545247.
- 13 Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñoz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer’s disease. *Pharmacogenomics*. 2023 Jan 11. doi: 10.2217/pgs-2022-0137. Epub ahead of print. PMID: 36628952.

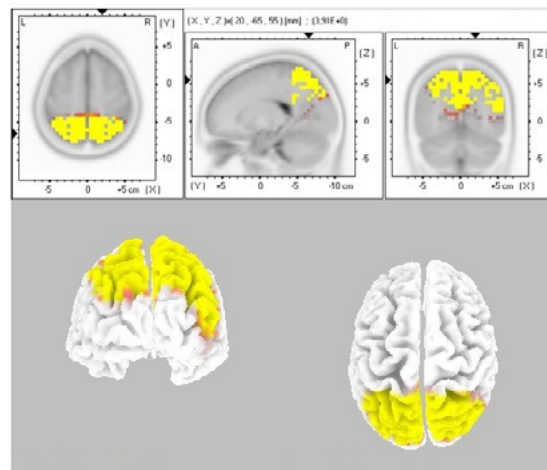


Alpha1 MN Vs. MI



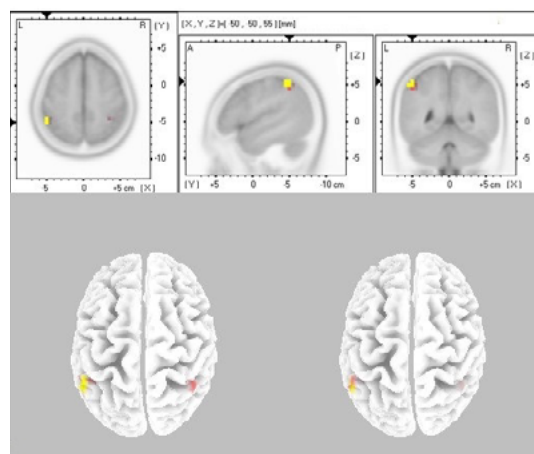
Alpha2 MN Vs. MI

Imagen 1. Mapas estadísticos LORETA actividades *Alpha1* y *Alpha2* de los sujetos MN Vs. MI. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de las regiones con diferencia estadísticamente significativa en la densidad de fuente bioeléctrica ($p < 0.05$). Las cortes RMN localizan las coordenadas de mayor significación estadística. La escala de color representa los valores de la proporción LogF (umbral: $\log F: 1,28$, $p < 0.05$, para *Alpha1* y $\log F: 1,27$, $p < 0.05$, para *Alpha2*). L: Izquierda, R: Derecha, A: Anterior, P: Posterior



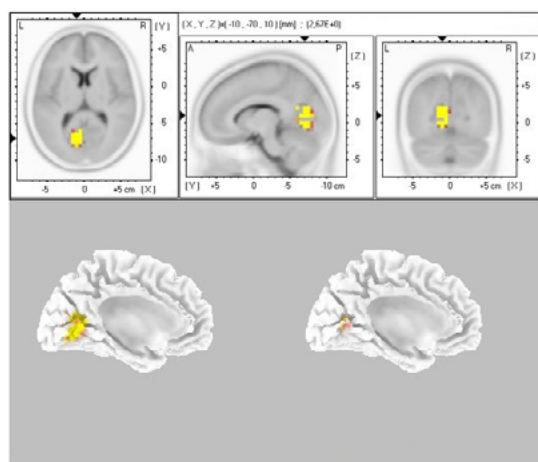
Alpha1 MN Vs. MP

Imagen 2. Mapas estadísticos LORETA actividad *Alpha1* de los sujetos MN Vs. MP. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de las regiones con diferencia estadísticamente significativa en la densidad de fuente bioeléctrica ($p < 0.01$). Las cortes RMN localizan las coordenadas de mayor significación estadística. La escala de color representa los valores de la proporción LogF (umbral: $\log F: 3,91$, $p < 0.01$). L: Izquierda, R: Derecha, A: Anterior, P: Posterior



Alpha1 MN Vs. MU

Imagen 3. Mapas estadísticos LORETA actividad *Alpha1* de los sujetos MN Vs. MU. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de las regiones con diferencia estadísticamente significativa en la densidad de fuente bioeléctrica ($p < 0.05$). Las cortes RMN localizan las coordenadas de mayor significación estadística. La escala de color representa los valores de la proporción LogF (umbral: $\log F: 2,04$, $p < 0.05$). L: Izquierda, R: Derecha, A: Anterior, P: Posterior



Alpha1 MI Vs. MP

Imagen 4. Mapas estadísticos LORICA actividades *Alpha1* de los sujetos MI Vs. MP. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de las regiones con diferencia estadísticamente significativa en la densidad de fuente bioeléctrica ($p < 0.05$). Las cortes RMN localizan las coordenadas de mayor significación estadística. La escala de color representa los valores de la proporción LogF (umbral: $\log F: 2,67$, $p < 0.05$). L: Izquierda, R: Derecha, A: Anterior, P: Posterior

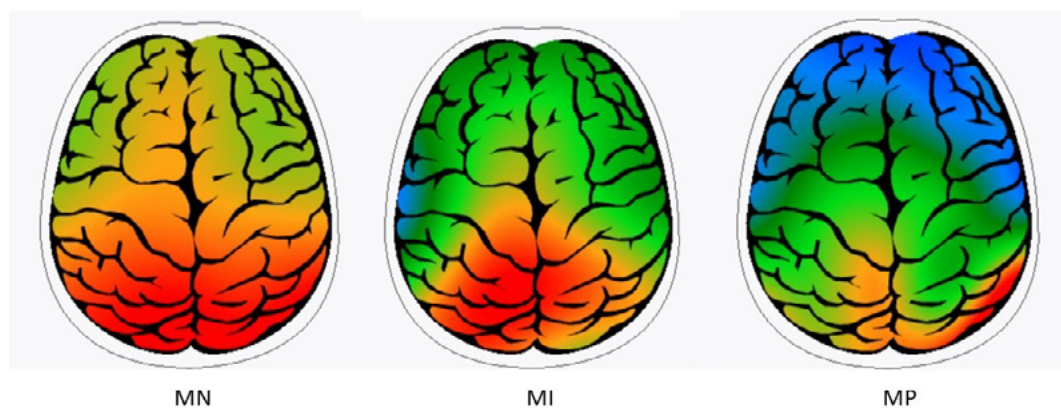


Imagen 5. Índice espectral en la banda *Alpha*. Los MN exhiben mayor índice espectral con respecto a los MI y los MP. Se observa un gradiente MN>MI>MP en la actividad *Alpha* cortical.

12 BREVIALIA

Los Microbios que compartimos con aquellos a los que nos arrimamos.

.....

Nuestro microbioma es moldeado por familiares, amigos e incluso vecinos. Los contactos sociales a lo largo de la vida de una persona siembran el cuerpo con microbios que podrían influir en la salud y la enfermedad.

Las personas que viven en el mismo hogar comparten algo más que un techo. Ya sean familiares o compañeros de piso, los compañeros de casa tienden a tener los mismos microbios colonizando sus cuerpos, y cuanto más larga es la convivencia, más similares se vuelven estos microbiomas.

La conclusión, basada en un estudio publicado el 18 de enero en *Nature*, plantea la posibilidad de que las enfermedades relacionadas con la disfunción del microbioma, como el cáncer, la diabetes y la obesidad, puedan ser parcialmente transmisibles. Este estudio es la mirada más completa hasta la fecha sobre cuándo y por qué los microbios se transmiten a los microbiomas intestinales y orales. Los nuevos microbios pueden continuar remodelando nuestros microbiomas a lo largo de nuestras vidas.

La mayoría de los estudios sobre cómo los humanos adquieren sus microbiomas se han centrado en el primer contacto de las personas con los microbios: a través de sus madres.

Para examinar cómo y por qué este kit de inicio cambia a lo largo de la vida de una persona, un equipo dirigido por los investigadores del microbioma **Mireia Valles-Colomer** y **Nicola Segata** en la Universidad de Trento, Italia, analizó el ADN de casi 10 000 muestras de heces y saliva de personas de todo el mundo, desde aldeas rurales en Argentina hasta una ciudad en China y poblaciones en Europa y América del Norte. Luego, los investigadores buscaron la superposición en las cepas

de microbios que se encuentran en las entrañas y la boca de los miembros de la familia, parejas, compañeros de casa y otros contactos sociales. El análisis confirmó el fuerte vínculo entre los microbiomas de las madres y los de sus hijos, particularmente temprano en la vida. Durante el primer año de vida de un bebé, la mitad de las cepas microbianas en sus intestinos se compartieron con sus madres. El grado de superposición disminuyó a medida que los niños crecieron, pero no desapareció. Las personas mayores, de entre 50 y 85 años, todavía tenían cepas de microbios intestinales en común con sus madres.

Otros miembros de la familia también eran una fuente importante de microbios intestinales. Después de los 4 años, los niños compartieron un número similar de cepas de microbios con su padre y con su madre. Y los gemelos que se alejaron el uno del otro compartieron menos microbios intestinales cuanto más tiempo habían vivido separados. El intercambio ocurrió incluso entre hogares en varios de los grupos de vida rural: las personas de hogares separados en la misma aldea tendían a tener más superposición en los microbios intestinales que las personas de diferentes aldeas.

El kit de inicio microbiano materno tiene menos impacto en los microbios en la boca de las personas, en comparación con los de sus intestinos. Los investigadores encontraron que las personas que vivían juntas, sin importar su relación, tendían a tener las mismas cepas de microbios en la boca, y cuanto más tiempo vivían juntas, más compartían. Las parejas, sin embargo, tendían a compartir tensiones en mayor medida que los niños y los padres. Los investigadores también encontraron que el alcance del intercambio en el hogar no era menor en las personas de culturas occidentalizadas que en otros lugares.





Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00118-w>

Valles-Colomer, M. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1> (2023).

Las hormigas transgénicas arrojan luz sobre el sentido del olfato de los insectos.

• • • • •

Los investigadores han creado hormigas transgénicas cuyas antenas brillan en verde bajo un microscopio, revelando cómo los cerebros de los insectos procesan olores alarmantes. Los hallazgos identifican tres regiones cerebrales únicas que responden a las señales de alarma. En estas áreas, llamadas glomérulos, las terminaciones nerviosas de las hormigas se cruzan. El trabajo se publicó en bioRxiv el 29 de diciembre de 2022.

Las hormigas son como pequeñas fábricas químicas ambulantes, según **Daniel Kronauer**, biólogo de la Universidad Rockefeller en la ciudad de Nueva York. Investigaciones anteriores se han centrado en identificar los productos químicos que liberan las hormigas o analizar las respuestas conductuales de los insectos a estos olores, pero cómo las hormigas pueden oler las feromonas solo ahora empieza a ser esclarecido. Esta es la primera vez que, en un insecto social, un glomérulo particular se ha asociado muy fuertemente con un comportamiento particular.

Las hormigas son animales sociales que se comunican entre sí liberando sustancias químicas perfumadas llamadas feromonas. Las hormigas asaltantes clonales (*Ooceraea biroi*) que los investigadores estudiaron son ciegas. Básicamente viven en un mundo de olores, de tal manera que parte de su comportamiento social está regulado por estos compuestos químicos.

Cuando una hormiga percibe peligro, libera feromonas de alarma de una glándula en su cabeza para advertir a sus compañeros de nido. Otras hormigas responden a esta señal recogiendo sus larvas y evacuando el nido. En lugar de tener áreas cerebrales dedicadas para el reconocimiento facial o el procesamiento del lenguaje, las hormigas tienen un sistema olfativo masivamente expandido. Los investigadores crearon hormigas asaltantes clonales transgénicas inyectando los huevos de los insectos con un vector portador de un gen para una proteína fluorescente verde combinada con una que expresa una molécula que indica la actividad del calcio en

el cerebro. El proceso fue ayudado por la biología única de los animales, que son asexuales, no tienen reinas, por lo que básicamente podemos propagar clonalmente cualquier inserción transgénica de cualquier individuo.

El equipo expuso a 13 hormigas transgénicas a 4 feromonas de alarma mientras tomaban imágenes de los cerebros de los animales para examinar cómo procesan las señales de peligro. Los científicos se sorprendieron al descubrir que las cuatro feromonas activaron menos de seis glomérulos en todo el cerebro. Los autores identificaron un glomérulo específico, al que llamaron “glomérulo de pánico, ancho” o PGb, que respondía fuertemente a tres de las feromonas, lo que provocaba un comportamiento de escape. También identificaron dos glomérulos vecinos: uno que responde a la cuarta feromona, que hizo que las hormigas abandonaran el nido sin sus larvas, y otro que alimenta las señales de las tres feromonas que provocan alarmas al PGb.

Los científicos han estado produciendo moscas de la fruta transgénicas (*Drosophila melanogaster*) desde la década de 1980 y mosquitos transgénicos de varias especies desde la década de 1990. Pero la modificación genética de insectos con sistemas sociales complejos, como las hormigas, solo comenzó en la última década. Los autores dicen que el trabajo mejorará la comprensión de la sofisticada biología de las hormigas.



El comportamiento social de la hormiga asaltante clonal ciega (*Ooceraea biro*) está regulado por el olfato. Crédito: Daniel Kronauer

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00106-0>.

Hart, T. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.12.29.522224> (2022).

Brote de gripe aviar en visones de Carral (A Coruña).

.....

Un brote de gripe aviar en una granja de visones en España en octubre de 2022 proporciona la evidencia más sólida hasta ahora de que la cepa H5N1 de la gripe aviar puede propagarse de un mamífero infectado a otro. La secuenciación genética mostró que los animales estaban infectados con una nueva variante del H5N1, que incluye material genético de una cepa que se encuentra en las gaviotas, así como un cambio genético conocido por aumentar la capacidad de algunos virus de la gripe animal para reproducirse en mamíferos. Hasta este brote en particular, todas las infecciones de mamíferos podrían atribuirse al contacto directo con material contaminado con virus. Su propagación entre mamíferos implica que este virus H5N1 puede representar un mayor riesgo para la salud pública. Once trabajadores agrícolas estuvieron en contacto con el visón infectado en España, pero todos dieron negativo para H5N1.

El brote de gripe H5N1, descrito en un informe publicado en Eurosurveillance el 19 de enero, se produjo en una granja de visón americano (*Neovison vison*) en Carral en octubre de 2022. La secuenciación genética mostró que los animales estaban infectados con una nueva variante del H5N1, que incluye material genético de una cepa que se encuentra en las gaviotas, así como un cambio genético conocido por aumentar la capacidad de algunos virus de la gripe animal para reproducirse en mamíferos.

La nueva variante pone a la gripe aviar en un territorio inexplorado que, sin precauciones cuidadosas, la enfermedad podría eventualmente propagarse entre las personas.

Durante el año pasado, el H5N1 ha demostrado una creciente capacidad para saltar de las aves a los mamíferos. En los Estados Unidos, se han encontrado infecciones en aproximadamente una docena de especies, incluidos mapaches, zorros, focas y osos pardos. Hasta este brote en particular, todas las infecciones de mamíferos podrían atribuirse al contacto directo con material contaminado con virus, según **Hualan Chen**, virólogo del Instituto de Investigación Veterinaria de Harbin en China. Por ejemplo, los animales que ingieren excrementos de aves silvestres, o que se alimentan de animales infectados, pueden desarrollar la enfermedad.

Durante la primera semana de octubre de 2022, los trabajadores de la granja de visones afectada notaron que la tasa de mortalidad del visón había aumentado de una línea de base de 0.25% por semana a 0.77%, lo que provocó pruebas en los animales afectados para los virus H5N1 y SARS-CoV-2. Los animales dieron positivo para H5N1. En las semanas siguientes, más animales se enfermaron, y la enfermedad pareció propagarse desde “puntos calientes” de entre dos y cuatro corrales, en los que todos los animales se infectaron y murieron. Los trabajadores se

vieron obligados a sacrificar a los 51 986 visones de la granja. Once trabajadores agrícolas estuvieron en contacto con el visón infectado, pero todos dieron negativo para H5N1.

Esta especie podría servir como un recipiente de mezcla potencial para la transmisión entre especies entre aves, mamíferos y humanos. Es necesario fortalecer la cultura de bioseguridad y bioseguridad en este sistema agrícola y promover la implementación de programas de vigilancia ad hoc para los virus de la influenza A y otros patógenos zoonóticos.

Las medidas tomadas para evitar que la nueva cepa se propague más allá de la granja parecen haber sido “vigorosas, integrales y exitosas”, según el especialista en enfermedades infecciosas **William Schaffner** del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee.

El análisis de visones de COVID muestra que las mutaciones aún no son peligrosas, pero se cree que debido a que la nueva variante contiene material genético de la gripe gaviota, es probable que al menos algunos de sus cambios genéticos surgieran en las gaviotas antes de ingresar a la granja de visones. Esto significa que una cepa que contiene esas mutaciones probablemente todavía está circulando en la población de aves. Para las poblaciones humanas, las perspectivas siguen siendo buenas: si la nueva cepa comenzara a infectar a las personas, las autoridades sanitarias probablemente podrían producir una vacuna rápidamente, y el medicamento antiviral Tamiflu (oseltamivir) puede reducir la gravedad de la enfermedad.

El riesgo potencial para los animales salvajes es mayor. La gripe aviar ha causado consistentemente altos niveles de enfermedad y muerte entre las aves silvestres y los mamíferos durante el año pasado, y aún está por ver cómo la nueva variante afectará esa tendencia.



Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00201-2>

Agüero, M. et al. Eurosurveillance 28, 2300001 (2023).

Censo de complejos formados por las proteínas mitocondriales.

Las mitocondrias son conocidas como las centrales eléctricas de la célula porque producen la mayor parte de su energía. Sin embargo, estos orgánulos celulares también tienen otras funciones cruciales, incluido el metabolismo de aminoácidos y lípidos, la señalización durante la muerte celular programada y en la inflamación. Las mitocondrias de la levadura del pan (*Saccharomyces cerevisiae*) contienen alrededor de 1000 proteínas diferentes, que a menudo forman parte de grandes complejos. Estos complejos tienen varias funciones, incluido el transporte de proteínas a las mitocondrias y la producción de energía a través de un proceso llamado fosforilación oxidativa. Aunque se han identificado la mayoría de las proteínas mitocondriales en la levadura, se sabe poco sobre cómo se organizan en complejos y ensamblajes dinámicos. Un análisis exhaustivo de tales ensamblajes es importante para comprender la organización estructural, los mecanismos moleculares, los procesos reguladores y las funciones de las proteínas que permiten que las mitocondrias sirvan a sus diversos propósitos.

Schulte et al. perfilaron el conjunto completo de complejos de proteínas mitocondriales (complexoma mitocondrial, o MitCOM) en células de levadura a alta resolución. Para separar los complejos, utilizaron una técnica llamada electroforesis en gel nativo azul, que aseguró que los complejos como los complejos de cadena respiratoria permanecieran intactos. Los complejos migraron diferentes distancias a lo largo del gel según su masa. A continuación, el gel se cortó en 245 rodajas y cada rebanada se analizó mediante espectrometría de masas cuantitativa para identificar y cuantificar las proteínas que forman complejos moleculares. Pudieron detectar más del 90% de las proteínas mitocondriales en complejos que abarcaban un rango de masa molecular de 80 a 3800 kilodaltons. El perfil de abundancia de una proteína muestra su distribución cuantitativa en distintos picos que representan conjuntos de proteínas. Una evaluación de todo el conjunto de datos de MitCOM muestra

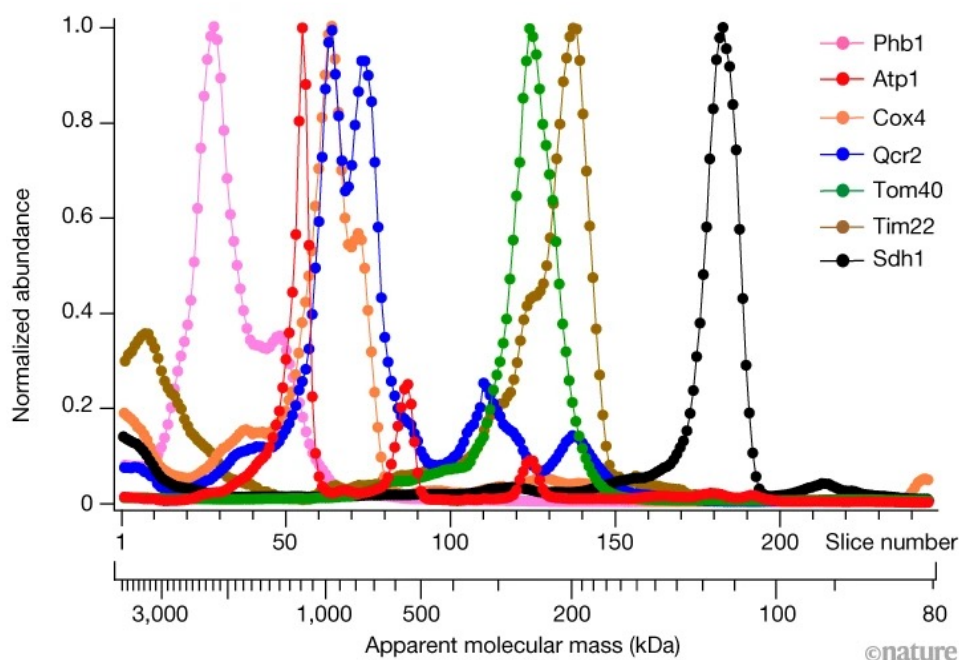
una complejidad inesperada de la organización de las proteínas en las mitocondrias, con más de 5200 picos resueltos y la mayoría de las proteínas individuales que aparecen en un promedio de 6.4 complejos. Esta complejidad no estaba relacionada con las propiedades bioquímicas de las proteínas individuales, sino que difería dependiendo de dónde se encuentra la proteína en las mitocondrias y de su clase funcional. La alta resolución de MitCOM se demostró para varios complejos de ejemplo, incluidos los dinámicos y aquellos con baja abundancia.

Los autores utilizaron esta técnica para identificar los componentes involucrados en el control de calidad de la entrada de proteínas en las mitocondrias. El complejo TOM es un complejo en la membrana mitocondrial externa que mueve proteínas a través de una membrana. Importa alrededor de 1000 precursores de proteínas del citosol circundante de la célula a las mitocondrias. MitCOM descubrió varias proteínas que se asocian con el complejo TOM. La investigación bioquímica y celular-biológica reveló que estas proteínas asociadas a TOM median la eliminación de proteínas precursoras que no se importan a las mitocondrias. Estas proteínas no importadas se extraen del complejo TOM y se entregan a la maquinaria de degradación de proteínas de la célula, llamada proteasoma. El conjunto de datos de MitCOM presenta un recurso integral para descubrir subunidades de complejos de proteínas mitocondriales e incluso socios de unión dinámica de maquinarias de proteínas mitocondriales. Por lo tanto, facilita las investigaciones funcionales y mecanicistas de la biología mitocondrial.

Este estudio demuestra que el perfil de complexoma de alta resolución es una herramienta poderosa con la que descubrir y caracterizar ensamblajes de proteínas. El conjunto de datos de MitCOM revela que la organización de las proteínas mitocondriales es mucho más compleja de lo que se pensaba, y proporciona información sobre la composición

molecular y la dinámica de las maquinarias de proteínas mitocondriales. La purificación de afinidad y otras técnicas bioquímicas son necesarias para confirmar que la comigración de proteínas en el gel nativo azul refleja efectivamente las interacciones físicas entre esas proteínas. El conjunto de datos de MitCOM es de libre acceso para la comunidad científica y servirá como un recurso importante para estudiar las funciones mitocondriales y el desarrollo. **Uwe Schulte** está en el Instituto de Fisiología, Friburgo, Alemania, y **Thomas Becker** está en el Instituto de Bioquímica y Biología Molecular, Bonn, Alemania.

Schulte y sus colegas desarrollaron un nuevo enfoque para identificar complejos de proteínas mitocondriales. Impresionantemente, los autores identifican alrededor de 5200 complejos de proteínas, incluidos algunos que ya estaban documentados, así como numerosos complejos novedosos. Sorprendentemente, en promedio, se encontró que cada proteína mitocondrial se localizaba en seis o más complejos de proteínas independientes. Los hallazgos proporcionarán un recurso útil para los científicos en diversos campos, según el experto, **Cole Haynes** del *UMass Chan Medical School*, en Worcester, Massachusetts.



Perfiles de abundancia de diversas proteínas mitocondriales.

Las mitocondrias se aislaron de células de levadura, y los complejos de proteínas se separaron de estos orgánulos utilizando una técnica llamada electroforesis nativa azul. Se determinó la abundancia de varias proteínas mitocondriales en las 245 rebanadas del gel; los perfiles de abundancia de proteínas marcadoras mitocondriales seleccionadas (Phb1, Atp1, Cox4, Qcr2, Tom40, Tim22 y Sdh1) se muestran aquí, con el eje del número de corte alineado con el eje que muestra la masa aparente de los complejos de proteínas que contienen las proteínas. Los picos más grandes de las distribuciones de cada una de las proteínas (indicando la abundancia de la proteína en complejos de esa masa) se normalizan a 1.0. kDa, kilodalton. Crédito: Schulte, U. et al./Nature (CC BY 4.0).

Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00095-0>

Schulte, U. et al. Mitochondrial complexome reveals quality-control pathways of protein import. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05641-w> (2023).

Pfanner, N., Warscheid, B. & Wiedemann, N. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 20, 267–284 (2019).

Schägger, H. & Pfeiffer, K. *EMBO J.* 19, 1777–1783 (2000).

Müller, C. S. et al. *Mol. Cell. Proteomics* 15, 669–681 (2016).

Song, J., Herrmann, J. M. & Becker, T. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 22, 54–70 (2021).

Mårtensson, C. U. et al. *Nature* 569, 679–683 (2019).

Repensando el Microbioma Fetal y la Hipótesis de la Pureza Uterina.

.....

Si el feto humano y el ambiente intrauterino prenatal (líquido amniótico y placenta) están colonizados de manera estable por comunidades microbianas en un embarazo saludable sigue siendo un tema de debate. **Katherine M. Kennedy, Marcus C. de Goffau** y colegas del *Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario*, y del *Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*, analizaron estudios recientes que caracterizaron poblaciones microbianas en fetos humanos desde las perspectivas de la biología reproductiva, ecología microbiana, bioinformática, inmunología, microbiología clínica y gnotobiología, y estudiaron posibles mecanismos por los cuales el feto podría interactuar con microorganismos. El análisis indica que las señales microbianas detectadas son probablemente el resultado de la contaminación durante los procedimientos clínicos para obtener muestras fetales o durante la extracción de ADN y la secuenciación del ADN. Además, la existencia de poblaciones microbianas vivas y replicantes en tejidos fetales sanos no es compatible con conceptos fundamentales de inmunología, microbiología clínica y derivación de mamíferos libres de gérmenes. Estas conclusiones son importantes para la comprensión del desarrollo inmunológico humano e ilustran las trampas comunes en los análisis microbianos de muchos otros entornos de baja biomasa. La búsqueda de un microbioma fetal sirve como un ejemplo de advertencia de los desafíos de los estudios de microbioma basados en secuencias cuando la biomasa es baja o está ausente, y enfatiza la necesidad de un enfoque transdisciplinario que vaya más allá de los controles de contaminación al incorporar también conceptos biológicos, ecológicos y mecanicistas.

El desarrollo inmune fetal prepara al neonato para la vida en un mundo microbiano y sustenta la salud de por vida. Los neonatos nacidos a término no son inmunológicamente ingenuos y están específicamente adaptados para hacer frente a la exposición abrupta a estímulos microbianos, dietéticos y ambientales. Varios grupos de investigación han caracterizado el desarrollo de células inmunes en tejidos fetales humanos. Sin embargo, nuestra comprensión

mecanicista de cómo y cuándo se produce el cebado inmune por microorganismos, y los factores que lo impulsan, es incompleta. La visión sostenida durante mucho tiempo de que el ambiente intrauterino prenatal (placenta, líquido amniótico y feto) está protegido de microorganismos vivos ha sido cuestionada recientemente, lo que lleva a la hipótesis de que el desarrollo inmune fetal puede ser impulsado por la presencia de microorganismos vivos en los sitios intrauterinos. Algunos grupos han descrito la presencia de una microbiota, definida como una comunidad de microorganismos en un hábitat definido, o un microbioma, referido a una microbiota, así como a sus genes y metabolitos constituyentes, que forman un microecosistema dinámico e interactivo que está integrado en ambientes que incluyen hospedadores eucariotas. Sin embargo, estas interpretaciones han sido debatidas porque varios estudios concurrentes sugieren que la contaminación del ADN microbiano en los datos de secuenciación de sitios de baja biomasa microbiana es probable que sea la única fuente de ADN microbiano detectado en el ambiente intrauterino. Desde 2020, cuatro estudios han caracterizado directamente la microbiología del feto humano, y estos estudios han llegado a conclusiones opuestas e irreconciliables. Dos informes describieron poblaciones microbianas viables de baja densidad en intestinos fetales humanos y órganos, y vincularon estos microorganismos con el desarrollo inmune fetal. Por el contrario, otros dos grupos de investigación, que incluyen varios de los autores de esta perspectiva, no reportaron microorganismos detectables en el meconio fetal y los intestinos.

Tal desacuerdo sobre un aspecto fundamental de la biología humana plantea un desafío para el progreso científico. La noción de un microbioma fetal, si se demuestra que es correcta, tiene implicaciones para la medicina clínica y requeriría una reevaluación integral de los conceptos e investigaciones anteriores. Requeriría una revisión radical de nuestra comprensión del desarrollo del sistema inmune y otros sistemas en la vida temprana y los mecanismos anatómicos e inmunológicos que median las interacciones huésped-microbio dentro de los tejidos fetales. Si no

se resuelve este problema, se corre el riesgo de desviar recursos finitos hacia investigaciones que no resultan en ningún avance para la salud fetal y materna, e intentos equivocados de modificar terapéuticamente un microbioma fetal inexistente. El dilema tiene mayor relevancia para la caracterización de la microbiota en otras muestras de baja biomasa, como las derivadas de la sangre, el cerebro, otros órganos internos y tejidos cancerosos.

Aunque el desacuerdo sobre la presencia de microorganismos en localizaciones intrauterinas prenatales (placenta y líquido amniótico) abarca decenas de estudios con hallazgos contradictorios, Kenndy et al. centraron su análisis en cuatro estudios recientes, porque proporcionan una evaluación directa del propio feto. La recolección de muestras fetales humanas es difícil y solo puede ocurrir después de la terminación de un embarazo, o inmediatamente antes del nacimiento por cesárea. Tres de los estudios utilizaron muestras recolectadas después de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre, electiva y de parto vaginal, y uno recolectó muestras de partos de cesárea de nalgas inmediatamente al nacer.

Rackaityte et al. informaron que 18 taxones bacterianos fueron enriquecidos en el contenido intestinal de fetos nacidos por vía vaginal de terminaciones en el segundo trimestre en comparación con controles negativos utilizando secuenciación de amplicón del gen 16S rRNA (región V4). Para tener en cuenta la contaminación, los autores eliminaron las unidades taxonómicas operativas (OTU) que se detectaron en más del 50% de los controles de procedimiento, y luego identificaron los contaminantes restantes *in silico* (utilizando el paquete decontam R). Encontraron que la mayoría de las muestras fetales eran microbiológicamente similares a los controles negativos (etiquetados como “otro meconio”), pero que algunas muestras, dominadas por *Lactobacillus* o *Micrococcaceae*, tenían perfiles bacterianos distintos. Los autores también detectaron bajas cantidades de bacterias totales mediante PCR cuantitativa (qPCR), hibridación fluorescente *in situ* (FISH), microscopía electrónica de barrido (SEM) y cultivo.

Varias de las conclusiones del estudio han sido cuestionadas por de **Goffau et al.**, quienes volvieron a analizar los datos disponibles públicamente y no encontraron evidencia de un perfil bacteriano distinto en el subconjunto de muestras con controles de procedimiento emparejados, y concluyeron que los hallazgos positivos fueron causados por un efecto de secuenciación por lotes (indicativo de contaminación) y una mayor contaminación durante el cultivo. Además, la sugerencia de que las partículas detectadas en las micrografías SEM constituyen *micrococci* fue discutida, ya que su tamaño excedió el de las *Micrococcaceae* conocidas. La secuencia del gen 16S rRNA del *Micrococcus luteus* cultivado a partir de las muestras fetales difería de la detectada por secuenciación,

apoyando aún más la contaminación durante el cultivo (*M. luteus* es un contaminante común de salas limpias e instrumentos quirúrgicos).

Mishra et al. detectaron una señal microbiana baja pero consistente en los tejidos de fetos nacidos por vía vaginal a partir de determinaciones en el segundo trimestre mediante la secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA (región V4-V5), con siete géneros enriquecidos en muestras fetales (*Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Afpia*, *Bradyrhizobium* y *Brevundimonas*). Los datos de secuenciación del gen 16S rRNA fueron acompañados por SEM, hibridación *in situ* de RN (RNA-ISH) y cultivo. En reconocimiento del alto riesgo de contaminación, todas las muestras se procesaron de forma aislada con controles negativos recogidos durante el procesamiento de la muestra. En contraste con Rackaityte et al., Mishra et al. encontraron que *Micrococcus* estaba enriquecido en controles de reactivos de solución salina tamponada con fosfato (PBS), y lo reportaron como un contaminante, con las células de *M. luteus* detectadas por cultivo siendo consistentes con el tamaño y la morfología de las estructuras cocoides que fueron encontradas por SEM.

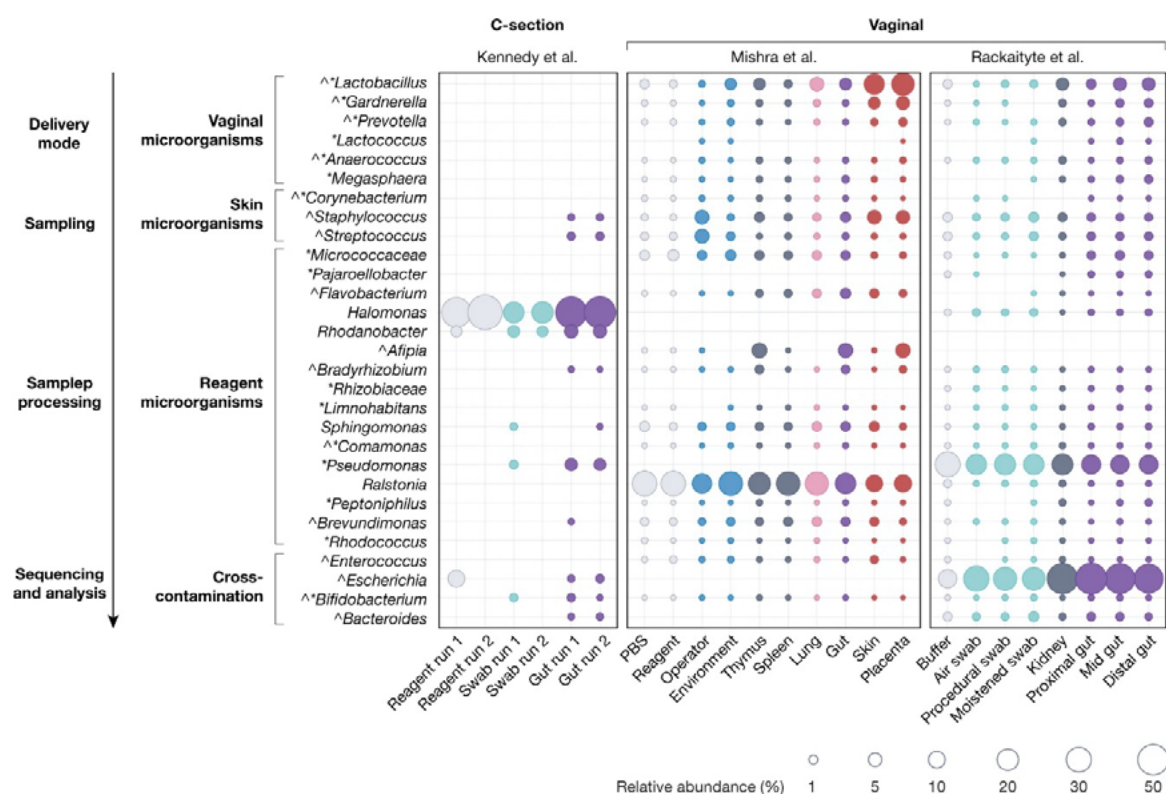
Tanto Rackaityte et al. como Mishra et al. incluyeron ensayos de desarrollo inmune fetal y concluyeron que los microorganismos detectados podrían contribuir a la maduración inmune. En Rackaityte et al., esta conclusión se basó en diferencias en la composición de las células T y la transcripción epitelial entre los intestinos fetales en los que se observó que *Micrococcaceae* era dominante y aquellos en los que este taxón estaba ausente, lo que llevó a sugerir que los antígenos bacterianos contribuyen a la activación de las células T y la memoria inmunológica en el útero. Mishra et al. utilizaron citometría de flujo para ampliar los hallazgos previos de células T de memoria efectora (CD45RO+) productoras de TNF e IF y N en tejidos fetales, incluyendo tejido intestinal y ganglios linfáticos mesentéricos. Los aislados bacterianos cultivados a partir de las muestras fetales, incluidas las cepas de *Staphylococcus* y *Lactobacillus*, indujeron la activación *in vitro* de células T de memoria aisladas de ganglios linfáticos mesentéricos fetales.

En contraste con estos informes, **Li et al.**, que también investigaron el tejido intestinal fetal de las terminaciones del segundo trimestre, no detectaron ADN bacteriano por PCR (región V4 del gen 16S rRNA, 35 ciclos) sobre la base de una inspección visual de geles de agarosa en ninguna de las 101 muestras analizadas. Los autores detectaron un conjunto diverso de metabolitos derivados de microbios que estaban presentes y enriquecidos en las muestras intestinales fetales, y plantearon la hipótesis de que estos metabolitos derivados de la microbiota pasan a través de la sangre de la madre a través de la placenta para “educar” el sistema inmunológico fetal. Esta conclusión está respaldada por una investigación en ratones que mostró que la educación inmune fetal puede ser

impulsada en ausencia de exposición microbiana directa por el paso transplacentario de metabolitos microbianos originados en el intestino materno.

Kennedy et al. utilizaron un abordaje diferente y recolectaron muestras mediante hisopos rectales durante la cesárea electiva para la presentación podálica a término de gestación. Se incluyeron comparaciones con controles ambientales y negativos de reactivos de dos series de secuenciación independientes para tener en cuenta la contaminación y el ruido estocástico. No se detectó ninguna señal microbiana distinta de los controles negativos, y los autores identificaron como contaminantes de la piel las bacterias aeróbicas y anaeróbicas (*Staphylococcus epidermidis* y *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*)) detectadas mediante cultivo de muestras fetales.

Para comparar estos informes, Kennedy et al. volvieron a analizar los datos de perfiles microbianos sin filtrar disponibles públicamente asociados con las tres publicaciones que informaron datos de secuencia y determinaron la abundancia relativa de cada género detectado. Aunque hubo buena concordancia entre los dos estudios con fetos nacidos por vía vaginal en el segundo trimestre, los taxones bacterianos que se detectaron en fetos de cesáreas fueron significativamente diferentes. El número de géneros fue mucho menor en los fetos derivados de cesáreas, y grupos enteros de microorganismos, especialmente los que generalmente se encuentran en la vagina, estaban ausentes. Lo más importante es que en los estudios que afirmaron la colonización microbiana fetal, todos los géneros detectados en muestras fetales también se detectaron en la mayoría de las muestras de control.



Abundancia relativa de taxones bacterianos de estudios fetales.

Kennedy, K.M., de Goffau, M.C., Perez-Muñoz, M.E. et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. Nature 613, 639–649 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05546-8>.

Codificación cerebral de la iluminación en primates.

.....

La luz es un factor ambiental importante para la mayoría de los organismos porque regula muchas funciones y comportamientos fisiológicos. Un elemento central de esta regulación es una molécula fotorreceptiva llamada melanopsina y sus acciones dentro de las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGC), neuronas que envían señales desde la retina al cerebro. Poco se sabe sobre las ipRGC de los primates. Liu et al. desarrollaron un método para identificar ipRGC de primates y lo utilizaron para investigar cómo perciben el mundo visual. Descubrieron que las ipRGC codifican la intensidad general de la iluminación ambiental utilizando especializaciones que se distribuyen en escalas de organización biológica. Por lo tanto, estas celdas muestran insensibilidad al detalle de la imagen y un amplio rango dinámico.

La luz regula la fisiología, el estado de ánimo y el comportamiento a través de señales enviadas al cerebro por las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGC). No está claro cómo los ipRGC de los primates detectan la luz, ya que son raros y difíciles de apuntar para el registro electrofisiológico. **Liu et al.** desarrollaron un método de identificación aguda dentro de la retina viva, *ex vivo*. Encontraron que los ipRGC del mono macaco están altamente especializados para codificar la irradiancia (la intensidad general de la iluminación) al difuminar las características espaciales, temporales y cromáticas de la escena visual. Describieron los mecanismos a escala molecular, celular y poblacional que apoyan la codificación de irradiancia a través de cambios de órdenes de magnitud en la intensidad de la luz. Estos mecanismos se conservan cuantitativamente a través de los ~ 70 millones de años de evolución que separan a los macacos de los ratones.

Andreas Liu et al. Encoding of environmental illumination by primate melanopsin neurons. *Science*, 26 Jan 2023, Vol 379, Issue 6630, pp. 376-381. DOI: 10.1126/science.ade2024.

El metabolismo de las mitocondrias establece el ritmo de desarrollo neuronal de las especies.

• • • • •

El desarrollo neuronal en la corteza cerebral humana es considerablemente prolongado en comparación con el de otros mamíferos. **Ryohei Iwata** y colegas, en el *VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research*, y del *Department of Neurosciences & Leuven Brain Institute*, de Leuven, en Bélgica, exploraron si las mitocondrias influyen en el momento específico de la especie de la maduración de las neuronas corticales. Al comparar la maduración neuronal cortical humana y de ratón a alta resolución temporal y celular, encontraron un desarrollo más lento de las mitocondrias en las neuronas corticales humanas en comparación con el ratón, junto con una menor actividad metabólica de las mitocondrias, particularmente la de la fosforilación oxidativa. La estimulación del metabolismo de las mitocondrias en las neuronas humanas dio lugar a un desarrollo acelerado *in vitro* e *in vivo*, lo que llevó a la maduración de las células semanas antes de tiempo, mientras que su inhibición en las neuronas de ratón condujo a una disminución de las tasas de maduración. Las mitocondrias son, por lo tanto, importantes reguladores del ritmo de desarrollo neuronal subyacente a la neotenia cerebral específica del ser humano.

Ryohei Iwata et al. Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development. Science, 27 Jan 2023, DOI: 10.1126/science.abn4705.

Riesgo de Suicidio entorno al Aborto y los cambios legislativos.

.....

El acceso al aborto sigue siendo un tema divisivo en los Estados Unidos, y su cobertura mediática puede afectar la salud mental de las mujeres. Aunque la legislación sobre el aborto se ha relacionado con las tasas de ansiedad y depresión de las mujeres, no se ha abordado el riesgo de suicidio. **Zandberg et al.** examinaron la aplicación de restricciones a nivel estatal sobre la atención reproductiva, incluidos los abortos, con tasas de suicidio a nivel estatal entre 1974 y 2016. Los autores utilizaron el índice de leyes de Regulación Específica de Proveedores de Aborto (TRAP), una medida que aumenta cuando se aplica una ley TRAP y disminuye cuando se bloquea la ley. Sus análisis compararon el impacto de las leyes TRAP entre mujeres en edad reproductiva (20 a 34 años) con un grupo de control de mujeres en edad posreproductiva (45 a 64 años). La aplicación de las leyes TRAP aumentó la tasa anual de suicidio en un 5.81% entre las mujeres más jóvenes en edad reproductiva. Los hallazgos tienen implicaciones para las intervenciones de prevención del suicidio para las mujeres más jóvenes a la luz de la reciente reversión de la legislación que hizo del acceso al aborto un derecho federal en los Estados Unidos.

JAMA Psiquiatría 10.1001/jamapsychiatry.2022.4394 (2022).

La máquina sintetizadora de ADN del virus mpox.

• • • • •

La mpox (anteriormente llamada viruela simia) es una emergencia activa de salud pública que requiere medios más efectivos de tratamiento y prevención. **Peng et al.** se centraron en un complejo que juega un papel clave en el proceso de replicación del genoma del virus mpox. Utilizaron microscopía crioelectrónica para determinar una estructura de la ADN polimerasa F8, que cataliza la síntesis de ADN viral, en complejo con el factor de procesividad que consiste en A22 y E4 y el sustrato de ADN. El modo de funcionamiento del factor de procesividad mostrado por la estructura difiere de las ideas existentes y puede proporcionar una base para el diseño de medicamentos antivirales.

La Organización Mundial de la Salud declaró mpox (o viruela símica, viruela simia, viruela del mono) una emergencia de salud pública de importancia internacional en julio de 2022, y las medidas profilácticas y terapéuticas son urgentemente necesarias. El virus de la viruela símica (MPXV) tiene su propia ADN polimerasa F8, junto con los cofactores procesivos A22 y E4, que constituyen la holoenzima polimerasa para la replicación del genoma. Qi Peng y colegas del *CAS Key Laboratory of Pathogen Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences*, Beijing, China, determinaron la estructura de la holoenzima en complejo con el ADN utilizando microscopía crioelectrónica a la resolución global de ~ 2.8 angstroms. La holoenzima posee una arquitectura que sugiere un mecanismo de procesividad de “pinza deslizante hacia adelante” para la replicación del ADN viral. La polimerasa MPXV tiene un modo de unión al ADN similar al de otras ADN polimerasas de la familia B de diferentes especies. Estos hallazgos revelan el mecanismo de replicación del genoma MPXV y pueden guiar el desarrollo de medicamentos anti-poxvirus.

Hasta el 2 de diciembre de 2022, se habían confirmado más de 82 000 casos humanos de mpox (o viruela símica) en 110 países de todo el mundo (<https://www.cdc.gov/>). La mayoría de los casos de infección se han notificado en Europa y otros países no endémicos, incluida China, y estos casos se encontraron principalmente en hombres jóvenes homosexuales.

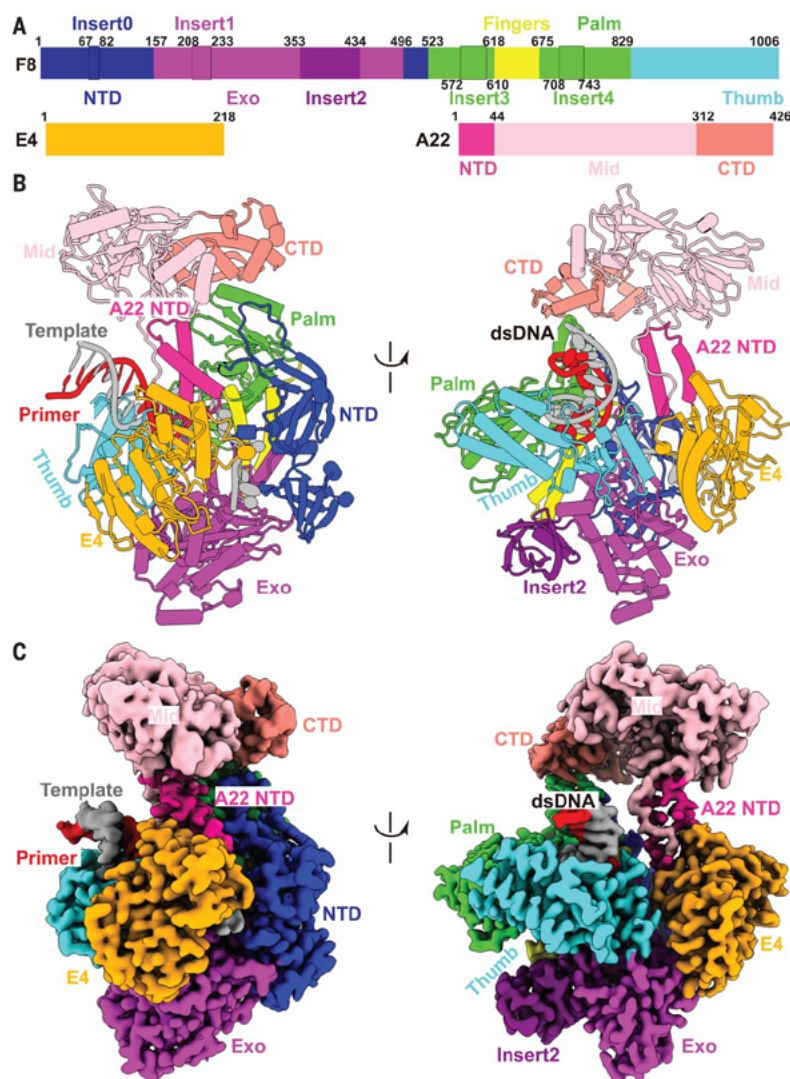
La transmisión de persona a persona generalmente ocurre a través del contacto cercano con lesiones, gotitas respiratorias, fluidos corporales y materiales contaminados, como ropa de cama.

Aunque el virus de la viruela símica (MPXV) se aisló por primera vez de un mono en Dinamarca en 1958, se pensaba que su huésped natural era el roedor. Desde que se identificó el primer caso de mpox humano en la República Democrática del Congo, ha sido endémico en varios países de África central y occidental. Se han reportado casos esporádicos de infección fuera de África, incluidos Inglaterra, Estados Unidos, Singapur e Israel, y se asocian principalmente con viajeros de países endémicos, infecciones nosocomiales o contacto directo con roedores importados infectados con MPXV. El análisis filogenético ha revelado que MPXV se puede clasificar en dos clados genéticos: el clado de África Occidental y el clado más patógeno de la cuenca del Congo. El brote de 2022 de MPXV pertenece al clado de África Occidental y lo más probable es que tenga un solo origen que no se haya identificado.

MPXV es un gran virus de ADN bicatenario que se replica exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas. Pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia Poxviridae, que también incluye el virus variola que causa la viruela y ha matado a millones de humanos en la historia registrada. Similar al virus vaccinia (VACV), el prototipo de poxvirus, MPXV puede ingresar a las células huésped por fusión con la membrana plasmática o endocitosis, y al menos 16 proteínas en la membrana del virión están involucradas en el proceso de entrada. Después de la entrada, el virus inicia eventos tempranos de transcripción de genes, y la síntesis de ADN viral ocurre en sitios perinucleares llamados fábricas virales. La holoenzima replicativa MPXV consiste en polimerasa catalítica F8 (equivalente a E9 en VACV), un factor de procesividad heterodimérico que consiste en A22 (equivalente a A20 en VACV) y uracilo-ADN glicosilasa E4 (equivalente a D4 en VACV).

Estudios genéticos, bioquímicos y estructurales previos sobre la maquinaria de replicación del núcleo VACV E9-A20-D4 han avanzado nuestra comprensión de la replicación del ADN del poxvirus. VACV E9 fue reconocido como miembro de la ADN polimerasa de la familia B, y el análisis estructural ha revelado las características canónicas de las ADN polimerasas y cinco inserciones específicas de poxvirus. La polimerasa E9 sola no tiene actividad de síntesis de ADN procesiva a menos que esté unida a su cofactor heterodimérico A20/D4. Aunque la ADN polimerasa del poxvirus comparte muchas características con otras

polimerasas de la familia B, el factor de procesividad es distintivo. En VACV, A20 sirve como un puente esencial para vincular E9 y D4 y no comparte homología con proteínas virales más allá del poxvirus. El dominio N-terminal de A20 se une a D4, y su dominio C-terminal se une a una inserción en el dominio de la palma de la mano de E9. Dado que la maquinaria de replicación del ADN está extremadamente conservada para los ortopoxvirus, con una identidad de secuencia de más del 97% entre VACV y MPXV, los resultados obtenidos para VACV también podrían aplicarse a MPXV.



Qi Peng et al. Structure of monkeypox virus DNA polymerase holoenzyme. *Science*, 15 Dec 2022, Vol 379, Issue 6627, pp. 100-105. DOI: 10.1126/science.ade6360.

La vacunación induce precursores de anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH en humanos.

.....

Cada año, se producen más de 1 millón de nuevas infecciones por el VIH, lo que pone de relieve la necesidad de vacunas eficaces contra el VIH. Las estrategias de vacunación que inducen anticuerpos ampliamente neutralizantes (bnAbs) prometen combatir el VIH y otros patógenos, pero aún no se han probado en humanos. **Leggat et al.** informan los resultados de un ensayo clínico de fase 1 que muestra que un inmunógeno de cebado dirigido a la línea germinal era seguro y factible e indujo respuestas dirigidas al precursor de bnAb en el 97% de los receptores de la vacuna con frecuencias sustanciales en cada individuo. Las respuestas precursoras de bnAb obtuvieron ganancias favorables en la mutación y la afinidad después de una vacuna de refuerzo. Los resultados establecen una prueba de principio para este enfoque de vacuna reduccionista y fomentan el desarrollo de refuerzos adicionales para inducir bnAbs.

Las vacunas que inducen anticuerpos con características genéticas predefinidas y especificidades de unión prometen combatir virus con alta diversidad antigénica como el VIH, la influenza, el virus de la hepatitis C y los betacoronavirus. Aunque estos patógenos han eludido el desarrollo de vacunas que inducen una amplia inmunidad

que cubre su diversidad antigénica, se han descubierto anticuerpos ampliamente neutralizantes (bnAbs). Tales bnAbs se unen a epítomos relativamente conservados en las glicoproteínas de membrana de cada patógeno, con características de cada anticuerpo que permiten unirse a un epítomo particular. Si se pudieran desarrollar vacunas para inducir consistentemente bnAbs similares, preferiblemente junto con una amplia inmunidad de células T, se podría lograr la protección contra estos patógenos.

Los bnAbs adquieren mutaciones que mejoran la afinidad cuando una célula B precursora de bnAb muta y madura desde el estado original de célula B naïve (o “línea germinal”). El diseño de la vacuna dirigida a la línea germinal tiene como objetivo inducir bnAbs estimulando células B precursoras de bnAb raras que tienen genes de anticuerpos y otras propiedades necesarias para convertirse en bnAbs para un epítomo específico. Este paso de “cebado” debe generar un conjunto de células B de memoria y centro germinal derivadas de precursores de bnAb que sean susceptibles a la reactivación por un inmunógeno de refuerzo más cercano en estructura a la glicoproteína viral nativa. El impulso secuencial con inmunógenos de similitud creciente con la

glicoproteína nativa tiene como objetivo guiar la hipermutación somática y la maduración de la afinidad para producir bnAbs que se dirigen al epítipo deseado.

Se realizó una primera prueba en humanos de la estrategia de orientación de la línea germinal mediante la evaluación de la seguridad y las respuestas inmunes de una vacuna candidata a vacuna dirigida a la línea germinal, eOD-GT8 60mer nanopartícula adyuvada con AS01B, en el ensayo clínico de fase 1 IAVI G001. Cada participante recibió dos administraciones de placebo, vacuna de dosis baja o vacuna de dosis alta con 8 semanas de diferencia. El inmunógeno eOD-GT8 fue diseñado para activar precursores de células B para bnAbs de clase VRC01 del VIH definidos por su uso de alelos de genes variables de cadena pesada VH1-2 * 02 o * 04 y cualquier complementariedad de cadena ligera que determine la región 3 con una longitud de cinco aminoácidos. Se recolectaron células inmunes de la sangre y los ganglios linfáticos de los participantes y se llevó a cabo la clasificación de células

B específicas del epítipo, la secuenciación del receptor de células B (BCR) y los análisis bioinformáticos y estadísticos. También se produjeron anticuerpos monoclonales y se midieron sus afinidades de unión para el antígeno de la vacuna. La vacuna tuvo un perfil de seguridad favorable e indujo respuestas de clase VRC01 en el 97% (35 de 36) de los receptores de la vacuna con frecuencias medianas que alcanzaron el 0.1% entre las células B de memoria de inmunoglobulina G en la sangre. Los precursores de bnAb compartieron múltiples propiedades con bnAbs y obtuvieron ganancias sustanciales en hipermutación somática y afinidad con el impulso.

Los resultados establecen una prueba clínica de concepto para la estrategia de cebado de diseño de vacunas dirigidas a la línea germinal, apoyan el desarrollo de regímenes de refuerzo para generar respuestas bnAb de clase VRC01 contra el VIH y alientan la aplicación de la estrategia de orientación de la línea germinal a otros objetivos en el VIH y otros patógenos.

David J. Leggat et al. Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans. *Science*, 2 Dec 2022, Vol 378, Issue 6623, DOI: 10.1126/science.add6502.

Las Dolinas de Caveolina-1 son esenciales para la mecanoadaptación celular.

.....

Las células están constantemente expuestas a diferentes tipos e intensidades de fuerzas mecánicas. Para acomodar estos cambios, modulan sus propiedades físicas y adaptan su membrana plasmática (PM). Las caveolas son pequeñas invaginaciones de membrana que contribuyen a la mecanoadaptación al aplanarse, amortiguando así los cambios de tensión de PM. **Lolo et al.** utilizaron enfoques experimentales y computacionales para estudiar el papel de la caveolina-1 (Cav1), un componente de las caveolas, en la mecanoprotección. Cav1 confiere deformabilidad y mecanoprotección independientemente de las caveolas a través de la modulación de la curvatura de PM. La remodelación de PM dependiente de Cav1 estabilizó las invaginaciones no caveolares llamadas dolinas que responden a fuerzas mecánicas bajas y medias. Las dolinas confirieron mecanoprotección a las células desprovistas de caveolas. La restricción del tamaño de las dolinas Cav1 obstaculizó la amortiguación de la membrana, excepto a fuerzas relativamente altas capaces de aplanar las caveolas. Por lo tanto, las caveolas y las dolinas ayudan a las células a adaptarse a una variedad de estímulos mecánicos.

Lolo et al. Nat. Cell Biol. 10.1038/s41556-022-01034-3 (20223).

Mecanismo de ensamblaje del huso acentrosómico en ovocitos. Mutaciones en *TACC3* alteran la maduración de los ovocitos humanos.

El ensamblaje del huso es esencial para garantizar una transmisión cromosómica precisa tanto en la meiosis como en la mitosis. En las células somáticas, el ensamblaje del huso mitótico está mediado por centrosomas duplicados, pero los centrosomas canónicos están ausentes en los ovocitos de muchas especies. En roedores, los centros organizadores de microtúbulos acentriolares (aMTOC) son responsables del ensamblaje del huso meiótico, pero durante mucho tiempo se ha supuesto que los ovocitos humanos carecen de aMTOC prominentes en el huso meiótico, y el mecanismo exacto del ensamblaje del huso acentrosomal en ovocitos humanos no está claro.

La nucleación de microtúbulos y la garantía del ensamblaje del huso son eventos centrales que regulan la maduración nuclear de los ovocitos. Para identificar las proteínas potenciales que impulsan la nucleación de microtúbulos fusiformes en ovocitos humanos, **Tianyu Wu** y colegas localizaron sistemáticamente 86 proteínas relacionadas con el centrosoma humano y los microtúbulos mediante inmunofluorescencia o imágenes tridimensionales de células vivas de alta resolución en más de 2000 ovocitos humanos.

Luego rastrearon la migración dinámica de los nucleadores de microtúbulos identificados en diferentes puntos de tiempo antes y después de la ruptura de la envoltura nuclear (NEBD). Además, regularon a la baja las proteínas correspondientes para confirmar su papel en la nucleación de microtúbulos y el ensamblaje del huso. Dado que los defectos de nucleación de los microtúbulos del huso dan lugar a un ensamblaje deficiente del huso

y a una maduración anormal de los ovocitos, detectaron mutaciones en los genes que codifican componentes de los nucleadores de microtúbulos en una cohorte de 1394 pacientes femeninas infértiles caracterizadas por la detención de la maduración de los ovocitos.

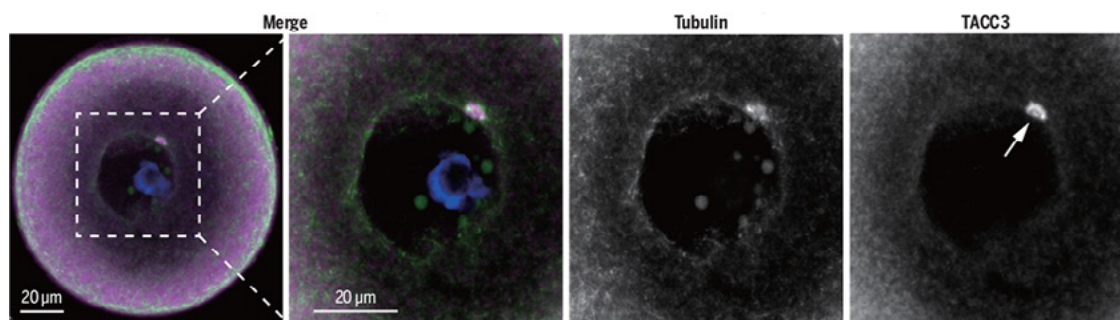
En primer lugar, encontraron que en los ovocitos humanos la nucleación de los microtúbulos fusiformes se inicia a partir de cinetocoros de 2 a 4 horas después de la NEBD. Mostraron el proceso de nucleación de microtúbulos fusiformes a partir de cinetocoros en ovocitos humanos. Luego vieron que hay 43 proteínas localizadas en el huso meiótico, entre las cuales cuatro proteínas: proteína 110 de bobina en espiral centriolar (CCP110), proteína 5 asociada al citoesqueleto (CKAP5), interrumpida en la esquizofrenia 1 (DISC1) y proteína 3 transformadora que contiene bobina ácida (TACC3), exhibieron localización tanto en cinetocoro como en microtúbulos fusiformes. La localización de las cuatro proteínas fue notablemente diferente de su localización en células mitóticas humanas y en ovocitos de ratón. Juntas, las cuatro proteínas formaron una estructura inusual que estaba rodeada de microtúbulos en ovocitos de vesículas germinales humanas (GV) justo antes de NEBD. Esta estructura nucleante potencial es el centro organizador de microtúbulos de ovocitos humanos (huoMTOC). Encontraron que un solo huoMTOC se forma en la corteza de los ovocitos GV humanos y migra a la envoltura nuclear antes de NEBD. Después de NEBD, el huoMTOC se fragmenta y se recluta para cinetocoros para iniciar la nucleación de microtúbulos fusiformes. La regulación a la baja de los componentes de huoMTOC causó un deterioro considerable de la nucleación de los microtúbulos del huso y

el ensamblaje del huso en ovocitos humanos. Esta estructura no se detectó en los ovocitos de otras especies de mamíferos como ratones y cerdos. Finalmente identificaron dos pacientes con detención de la maduración de ovocitos con mutaciones heterocigotas compuestas en el componente clave huoMTOC TACC3. Todas las mutaciones interrumpieron la función normal de TACC3, lo que resultó en la ausencia de la estructura huoMTOC y el ensamblaje del huso completamente deteriorado en los ovocitos de los pacientes.

Este estudio muestra que los ovocitos humanos poseen una estructura similar a aMTOC, el huoMTOC, que sirve como un sitio importante de nucleación de microtúbulos y es necesaria para el ensamblaje del huso. El huoMTOC muestra características drásticamente diferentes en términos de número, localización

y composición en comparación con los aMTOC en ovocitos de ratón. Estos hallazgos sugieren que un mecanismo distinto para el inicio de la nucleación de microtúbulos y el ensamblaje del huso ha evolucionado en los ovocitos humanos. Las mutaciones en TACC3 causan defectos en el ensamblaje del huso al interrumpir la estructura del huoMTOC, lo que conduce a la detención clínica de la maduración de los ovocitos. Esto sugiere que el huoMTOC podría ser un biomarcador importante para evaluar la calidad de los ovocitos humanos.

Este descubrimiento de huoMTOC proporciona información sobre el mecanismo fisiológico de la nucleación de microtúbulos y el ensamblaje del huso en ovocitos humanos. Estos hallazgos también mejoran nuestra comprensión de los mecanismos patológicos de la detención de la maduración de los ovocitos.



La estructura huoMTOC en un ovocito humano. El ovocito GV humano que se muestra aquí maduró durante ~5 horas y se fijó para inmunofluorescencia antes de NEBD. El huoMTOC (TACC3, magenta) estaba rodeado por numerosos microtúbulos (verdes) en la envoltura nuclear. El cuadrado discontinuo muestra la región de aumento. La flecha resalta el huoMTOC.

T. Wu et al., Science 378, eabq7361 (2022). DOI: 10.1126/science.abq7361.

<https://doi.org/10.1126/science.abq7361>.

El horario de las comidas es esencial para el control del metabolismo energético.

• • • • •

El momento de comer controla el uso de energía. La sincronización de la ingesta de alimentos con el reloj biológico aumenta la termogénesis y limita la obesidad.

La obesidad ocurre cuando la ingesta de energía excede el gasto de energía. El exceso de calorías de los alimentos es almacenado por los adipocitos blancos o disipado por los adipocitos termogénicos (marrón y beige). Los relojes moleculares controlan la expresión rítmica de numerosos genes para regular diversos resultados fisiológicos, como la ingesta de energía y el uso durante el día. Esta regulación es bidireccional porque la sobrecarga nutricional amortigua las oscilaciones circadianas en la expresión génica y promueve la alimentación inoportuna, lo que contribuye al aumento de peso. La obesidad inducida por la dieta se modela en ratones mediante el uso de dietas ricas en energía y altas en grasas. Cuando la ventana de tiempo de la ingesta de alimentos ricos en grasas está restringida [alimentación restringida en el tiempo (TRF)], el aumento de peso se atenúa, pero los mecanismos subyacentes no se resuelven. **Hepler et al.** revelan que TRF durante el período activo del reloj circadiano (por la noche) protege a los ratones de la obesidad inducida por la dieta al mejorar la termogénesis de los adipocitos.

La entrada de luz es el desencadenante principal que impulsa los ritmos circadianos por el reloj maestro que está situado en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo. La interferencia genética con el reloj circadiano promueve una transición del consumo de alimentos hacia el período inactivo (durante el día para ratones) y potencia la obesidad inducida por la dieta. Las neuronas SCN se proyectan sobre el tejido adiposo marrón termogénico. En ratones, la exposición diaria prolongada a la luz altera el ritmo circadiano, reduce la actividad termogénica y promueve la obesidad, lo que indica que la activación dirigida de la termogénesis de los adipocitos puede compensar la relación entre el ritmo circadiano interrumpido y la ingesta excesiva de energía.

TRF implica restringir deliberadamente la ventana de tiempo durante la cual se ingiere energía, sin ningún intento de reducir calorías o alterar la composición de la dieta. El tiempo restante se pasa ayunando. TRF mejora los ritmos de los componentes del reloj circadiano y promueve la salud metabólica en ratones de tipo salvaje alimentados con alto contenido de grasa y ratones con ritmos circadianos interrumpidos, sin reducir la ingesta calórica ni aumentar la actividad física. Esto implica que los mecanismos moleculares que sustentan estos efectos pueden contener dianas terapéuticas prometedoras durante la sobrecarga nutricional. Hepler et al. investigaron la ventana de tiempo “óptima” de TRF, en el contexto de la sobrenutrición, sin los efectos de confusión de la restricción calórica. Encontraron que la termogénesis de los adipocitos subyace al menos en parte a los efectos beneficiosos asociados con TRF durante la fase activa del día en ratones.

La presencia de tejido adiposo marrón termogénico, cuantificado en función de su absorción de glucosa, en humanos se asocia con la salud cardiometabólica. La termogénesis puede ocurrir estimulando ciclos inútiles que desacoplan la oxidación de macronutrientes de la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) (fuga de protones) o aceleran el recambio de ATP. La visión convencional postula que la termogénesis funciona exclusivamente a través de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1), que promueve la fuga de protones a través de la membrana interna mitocondrial, evitando la producción de ATP. Una vía termogénica adicional se centra en el metabolito creatina. En la mayoría de las células, la creatina quinasa cataliza la transferencia reversible de un grupo fosforilo de ATP a creatina para equilibrar la oferta y la demanda de energía celular. Sin embargo, una vía termogénica independiente de UCP1 de disipación de energía, llamada ciclo de creatina inútil, acelera la renovación de ATP a través de un ciclo de fosforilación de creatina por creatina quinasa B (CKB) e hidrólisis de fosfocreatina por fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP).

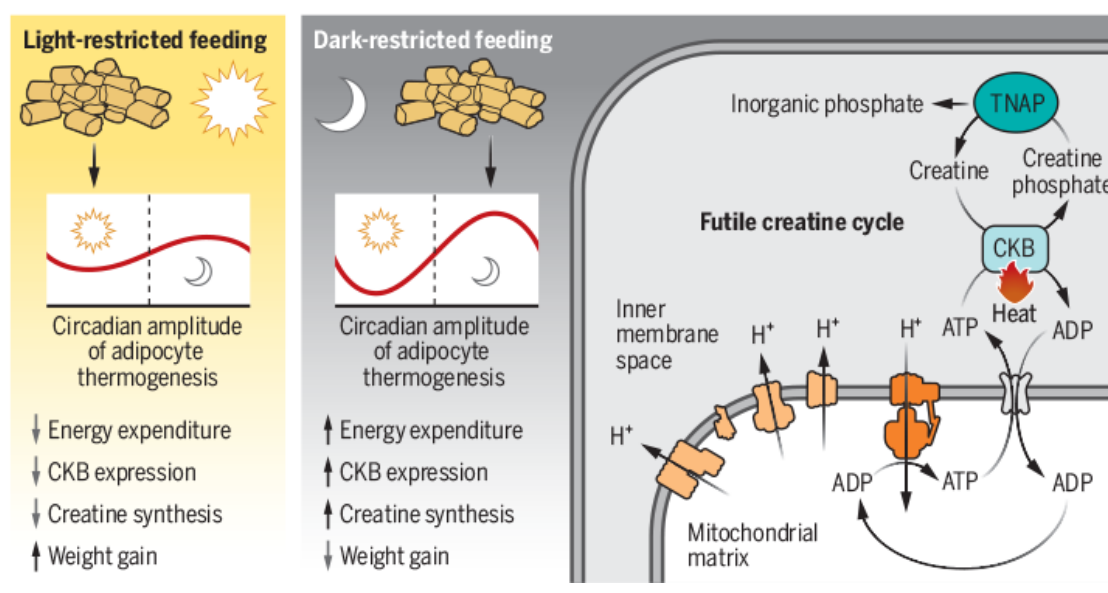
Hepler et al. encontraron que la expresión de CKB y la producción de creatina estaban reguladas por el reloj circadiano cuando la alimentación se sincronizaba con la noche, y su abundancia máxima era proporcional al aumento del gasto de energía (también por la noche). Por el contrario, la alimentación inoportuna (alimentos restringidos al día) abrogó la ritmicidad de la abundancia de creatina y la expresión de CKB y dio lugar a la susceptibilidad al aumento de peso inducido por la dieta debido a la alteración de la termogénesis de los adipocitos. Los autores también descubrieron que los ratones con adipocitos que carecen genéticamente de proteína 423 de dedos de zinc (ZFP423), un represor transcripcional del programa de genes termogénicos, exhibieron un aumento de la termogénesis de los adipocitos y la expresión de CKB y la protección contra la obesidad durante la alimentación inoportuna.

Los ratones que carecen de glicina amidinotransferasa (GATM), que cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de creatina, en los adipocitos ganan más peso que los ratones control. Hepler et al. revelan que en dos modelos de ratón que exhiben niveles disminuidos de creatina de adipocitos, el gasto de energía no pudo mejorarse cuando TRF se sincronizó con el reloj circadiano, causando un aumento de peso similar al de la alimentación inoportuna. En particular, la suplementación dietética con creatina podría compensar este aumento de peso, lo que indica que la suplementación con creatina es beneficiosa cuando los niveles de creatina en el tejido adiposo son limitantes. Valdría la pena explorar si la creatina se vuelve limitante en el contexto de la sobrecarga nutricional donde la suplementación dietética con creatina podría promover la disipación de energía de los adipocitos. Si TRF regula la abundancia de creatina y los efectores de la termogénesis por el ciclo de creatina inútil, tal vez este vínculo sea bidireccional, de modo que la pérdida selectiva de adipocitos de los componentes que median el ciclo inútil de la creatina altera el tiempo de comer cuando los alimentos están disponibles libremente. También debe investigarse si dicho control bidireccional ocurre a través de la inervación endocrina y/o sensorial del tejido adiposo. Comprender esta relación podría ayudar a dilucidar el vínculo entre el metabolismo del tejido adiposo y la ingesta de energía.

TRF en humanos parece ser un enfoque prometedor para disminuir el peso corporal y mejorar la salud metabólica con pocos efectos secundarios. El trabajo de Hepler et al. amplía nuestro conocimiento sobre los mecanismos que subyacen a los beneficios de TRF. Sin embargo, los efectos de TRF en la pérdida de peso humano pueden enmascarse cuando se combinan con la restricción calórica o volverse difíciles de interpretar si no se establece la alimentación inicial. Del mismo modo, los beneficios de TRF pueden ser difíciles de discernir si la ventana de alimentación para la ingesta de alimentos al inicio del estudio es similar a la ventana de TRF. Podrían surgir desafíos adicionales por la falta de orientación sobre cómo adherirse al TRF o al sesgo de autoinforme. Además, dado que comer y beber a menudo ocurre por la noche, será fundamental reflexionar sobre los aspectos sociales de la comida al diseñar una intervención TRF.

Mistimed feeding disrupts thermogenesis

In thermogenic adipocytes, creatine kinase B (CKB) and tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) work in tandem to accelerate adenosine triphosphate (ATP) turnover to adenosine diphosphate (ADP) through the futile creatine cycle. This thermogenic pathway drives nutrient oxidation and oxygen consumption. The expression of CKB and creatine abundance are regulated in a circadian manner, peaking when energy expenditure is highest (at night in mice). When mice are fed during the night, when they are most active and thermogenic pathways are most highly expressed, they are more resistant to obesity than mice given light-restricted feeding.



Damien Lagarde & Lawrence Kazak. 10.1126/science.ade6720

C. Hepler et al., Science 378, 276 (2022).

El sexo importa en la regulación de la grasa hepática.

• • • • •

El sexo importa en la regulación de la grasa hepática. La hormona del crecimiento orchestra un acto de equilibrio complejo, dependiente del sexo. Los hombres son más susceptibles que las mujeres (premenopáusicas) a la acumulación de grasa hepática inducida por la dieta (esteatosis) y la progresión a enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular, tanto en humanos como en roedores. Las diferencias específicas de sexo en la expresión génica hepática están controladas principalmente por los patrones temporales dependientes del sexo de la secreción de la hormona del crecimiento hipofisario (GH). Sin embargo, los vínculos entre las diferencias sexuales en la expresión génica regulada por GH y las diferencias sexuales en la enfermedad metabólica hepática, que a menudo se atribuyen a los efectos directos de los esteroides gonadales, son poco conocidos. **Nikkanen et al.** muestran que el linfoma de células B 6 (BCL6), un factor de transcripción hepática regulado por GH dependiente del sexo, impulsa la mayor susceptibilidad de los ratones macho a la NAFLD inducida por la dieta alta en grasas, en comparación con los ratones hembra. Sin embargo, BCL6 también proporciona un beneficio inesperado en forma de aumento de la supervivencia masculina después de la infección bacteriana, lo que sugiere una compensación evolutiva.

La expresión del gen hepático dimórfico sexual es impulsada por el transductor de señal del factor de transcripción y activador de la transcripción 5b (STAT5B), que es activado por GH de una manera dependiente del sexo, con actividad intermitente (pulsátil) de unión al ADN STAT5B observado en el hígado masculino *versus* actividad persistente de STAT5B en el hígado femenino. STAT5B controla la expresión génica dependiente del sexo directamente y regulando la expresión de BCL6 (que es específica del hombre) y cut-like 2 (CUX2, que es específica de la mujer), que refuerzan las diferencias sexuales a través de mecanismos de represión transcripcional y epigenética. Específicamente, BCL6 compete por los sitios de unión de STAT5B en la cromatina de hepatocitos para reprimir genes específicos femeninos en el hígado masculino. BCL6 también se opone a la acción del activador transcripcional de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARα), para limitar la oxidación lipídica hepática, promoviendo así la esteatosis. Otra capa importante de regulación involucra la proteína 14 similar a la metiltransferasa (METTL14), que es reprimida por BCL6 en el hígado masculino en condiciones de exceso de grasa dietética. METTL14 regula los niveles de triglicéridos hepáticos mediante la modificación de N6-adenosina de los ARN lipogénicos, lo que los marca para su degradación, suprimiendo así la lipogénesis. Juntas, estas funciones de BCL6 proporcionan una visión mecanicista de la predisposición específica masculina a la NAFLD inducida por la dieta.

Nikkanen et al. muestran que BCL6 juega un papel crítico en lo que se propone que es una compensación evolutiva. Los ratones hembra tienen una baja expresión hepática de BCL6 debido a la persistencia de la estimulación plasmática de GH y la

actividad STAT5B de unión al ADN hepático. Como resultado, están protegidos de la NAFLD inducida por la dieta alta en grasas, pero esto se produce a costa de una mayor mortalidad después de la inyección intravenosa de *Escherichia coli*, un modelo de sepsis gramnegativa, que comúnmente se asocia con hiperlipidemia. Los ratones macho, con mayor expresión de BCL6 hepática, son más susceptibles a la NAFLD inducida por la dieta, pero son relativamente resistentes a la hiperlipidemia y la muerte después de la infección por *E. coli*. El papel esencial de BCL6 fue confirmado por el hallazgo de que la pérdida específica de hepatocitos de Bcl6 en machos feminizó la expresión génica y protegió a los ratones de NAFLD inducida por la dieta, pero también aumentó los niveles plasmáticos de triglicéridos y la mortalidad después de la infección por *E. coli*.

La sepsis se asocia con cambios sustanciales en los lípidos y lipoproteínas circulantes que pueden predecir la gravedad de la enfermedad: la hipertrigliceridemia inducida por sepsis se correlaciona con la mortalidad en algunos, pero no en todos, los estudios clínicos. Los hallazgos de Nikkanen et al. apoyan la propuesta de que las diferencias sexuales en la hipertrigliceridemia en la sepsis implican la supresión mediada por BCL6 de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína C-III (APOC3), que tiene un papel en la inhibición del aclaramiento de los triglicéridos plasmáticos. Además, mostraron que los triglicéridos altos desempeñan un papel causal en la mortalidad inducida por sepsis, porque el aumento de los triglicéridos plasmáticos con un inhibidor de la lipasa aumentó la mortalidad inducida por la infección en hombres con BCL6 hepática intacta, mientras que la prevención de la hipertrigliceridemia mejoró la supervivencia posterior a la infección en las mujeres. Por lo tanto, al menos en ratones, las diferencias sexuales reguladas por GH en la expresión de BCL6 de hepatocitos y, en consecuencia, el aclaramiento de lípidos plasmáticos, pueden afectar la supervivencia del huésped a partir de la sepsis. Estos hallazgos apuntan a BCL6 y APOC3 como posibles dianas terapéuticas para mejorar la hiperlipidemia asociada con la sepsis y, por lo tanto, podrían aumentar la supervivencia.

La interconexión entre la esteatosis inducida por la dieta dependiente del sexo y la hipertrigliceridemia inducida por infección y la mortalidad informada por Nikkanen et al. fue más evidente en condiciones de alojamiento termoneutral (30°C). En estas condiciones, los ratones no necesitan quemar grasa para mantener la temperatura corporal, por lo que esta es una mejor imitación de la condición humana para la enfermedad metabólica asociada a la obesidad y la función inmune. La evidencia también está aumentando tanto en ratones como en humanos de una conexión entre la regulación de la GH dependiente del sexo del metabolismo de los lípidos y la progresión de NAFLD.

Sin embargo, la dependencia sexual de la mortalidad inducida por infección ha sido más difícil de evaluar. Las hembras humanas y de ratón generalmente montan respuestas inmunes innatas y adaptativas más fuertes a la infección que los machos, pero la naturaleza robusta de las respuestas inmunes femeninas puede aumentar la morbilidad y la mortalidad. De hecho, aunque la mortalidad por sepsis en la población

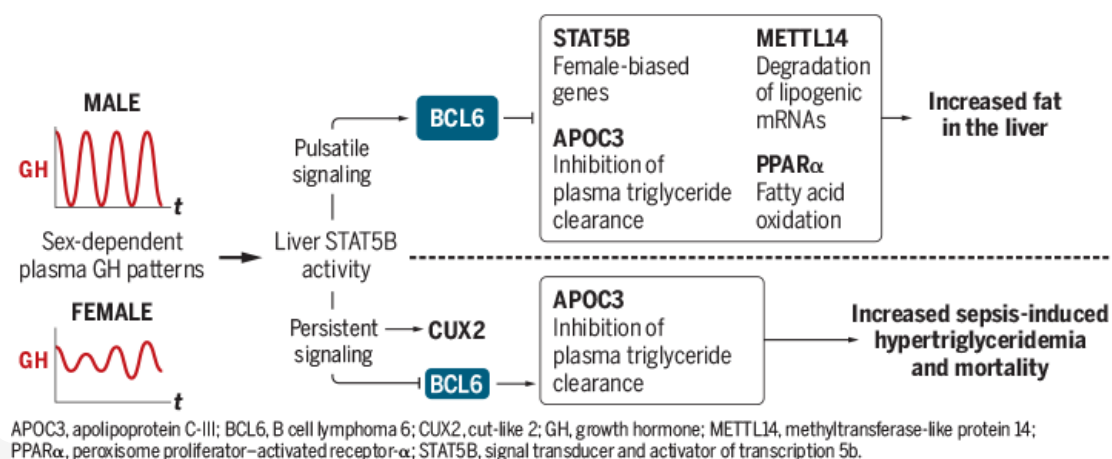
general es mayor en los hombres, las mujeres tienen una tasa de letalidad por sepsis más alta que los hombres, en consonancia con el sesgo femenino en la mortalidad inducida por sepsis en ratones reportado por Nikkanen et al. Por lo tanto, la mayor susceptibilidad de las mujeres a la sepsis podría ser el resultado de su mayor capacidad de respuesta inmune.

La relevancia de BCL6 para las diferencias sexuales humanas en el metabolismo hepático y las respuestas a la sepsis aún se desconoce. No hay diferencias de sexo en los niveles de ARNm BCL6 hepático son evidentes en un conjunto de >200 hígados humanos en la base de datos *Genotype-Tissue Expression* (GTEx). Sin embargo, las diferencias sexuales en la expresión podrían ser enmascaradas por diferencias individuales en edad, salud y estado reproductivo. El momento de la recolección hepática en relación con los picos de GH en plasma *in vivo* podría aumentar la variabilidad, dado que un solo pulso de GH puede regular rápidamente las transcripciones de Bcl6 en hepatocitos de roedores. Curiosamente, la expresión de CUX2 muestra diferencias en el sexo del hígado humano, con una expresión más alta en machos que en hembras, lo cual es opuesto a lo que se encuentra en ratones.

Nikkanen et al. dan un primer paso importante para vincular la regulación de la GH dependiente del sexo del metabolismo y la eliminación de lípidos hepáticos con las diferencias sexuales en la respuesta a la infección bacteriana. Sus hallazgos destacan el sexo como una variable biológica crítica y la necesidad de refinar los modelos animales para que coincidan mejor con las condiciones humanas. Además, al considerar los rasgos dependientes del sexo, es esencial pensar más allá del sexo genético y las acciones directas de los andrógenos y estrógenos, y tener en cuenta las complejas redes reguladoras hormonales aguas abajo que pueden tener efectos más directos sobre la salud y la enfermedad.

Sex differences in responses to diet and sepsis

Gonadal steroids regulate the pattern of pituitary GH release. In male mice, pulsatile GH and thus pulsatile liver STAT5B activity promotes hepatic BCL6 expression, which represses female-specific genes and three genes that regulate fat metabolism. This increases susceptibility to high fat diet-induced fatty liver disease. The persistent GH pattern in females promotes expression of CUX2 and represses BCL6 expression, resulting in female-biased gene expression, higher APOC3 levels, and increased susceptibility to sepsis-induced mortality.



David J. Waxman & Rhonda D. Kineman. 10.1126/science.ade7614.

3. J. Nikkanen et al., Science 378, 290 (2022).

Código de barras celular para identificar enfermedades.

• • • • •

Las técnicas de códigos de barras celulares se han utilizado ampliamente para estudiar la biología del desarrollo, y ahora se están utilizando para estudiar enfermedades humanas, lo que nos ayuda a obtener información imprevista sobre los mecanismos de la enfermedad. **Sankaran et al.** proporcionan una visión general de los enfoques actuales de códigos de barras celulares. Describen las aplicaciones en el análisis de clonalidad y el rastreo del linaje en la hematopoyesis humana y el cáncer y discuten posibles aplicaciones futuras.

Los códigos de barras celulares son secuencias de ácidos nucleicos que permiten rastrear las células a través del espacio y el tiempo. Estos códigos de barras pueden ocurrir naturalmente en las células dentro de los genomas nucleares o mitocondriales. Alternativamente, también se pueden introducir sintéticamente en las células a través de enfoques de ingeniería aplicados en sistemas modelo. Estos códigos de barras pueden permitir que se sigan los clones al tiempo que permiten la oportunidad de rastrear el linaje, con el que se pueden deducir genealogías celulares. El código de barras celular puede ocurrir en un solo punto de tiempo, y el mapeo de destino se puede realizar en aquellos clones que están marcados. Alternativamente, los enfoques de códigos de barras más nuevos permiten el seguimiento de cada división con la evolución de los códigos de barras a lo largo del tiempo. La medicina ha carecido tradicionalmente de precisión clonal para permitir la mayoría de las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Los avances en la capacidad de detectar códigos de barras naturales a una resolución de una sola célula con mediciones del estado celular, así como los avances en la aplicación de códigos de barras sintéticos en sistemas modelo, brindan la oportunidad de obtener información sobre las jerarquías celulares que componen una gama de tejidos sanos y enfermos. Tales mapas pueden conducir a una mejor comprensión de cómo las contribuciones clonales alteradas en los tejidos pueden dar lugar a enfermedades o podrían permitir la detección temprana de la enfermedad. Las contribuciones de las células madre y progenitoras a la producción de linajes específicos de células sanguíneas se han refinado mediante el uso de enfoques de códigos de barras. En el contexto de los modelos de cáncer, las distintas contribuciones subclonales a las neoplasias malignas y las vías a la evolución clonal se han hecho evidentes mediante el uso de códigos de barras celulares. Las expansiones clonales no solo pueden ser importantes en el contexto del cáncer, en el que el papel de clones malignos específicos ha sido bien establecido, sino que también aparecen en una variedad de otros tejidos, incluso en ausencia de malignidad. Los tejidos donde esto se ha reportado incluyen la sangre, la piel, el epitelio bronquial, la vejiga, el endometrio, la próstata, el colon, el hígado, el páncreas y el cerebro. Estas expansiones pueden contribuir a la predisposición o patogénesis de la enfermedad en algunas circunstancias. En la mayoría de los casos, este mosaicismo somático solo se ha caracterizado a nivel masivo, y un mayor grado de complejidad clonal puede hacerse evidente con el uso creciente de métodos genómicos unicelulares. En algunos casos, estas expansiones clonales pueden ser una respuesta a la enfermedad, como es evidente en algunos trastornos inflamatorios en los que se produce la aparición de clones resistentes. La oportunidad de utilizar los últimos enfoques de códigos de barras celulares podría mejorar nuestra comprensión de cómo estas expansiones clonales contribuyen a la enfermedad al

tiempo que identificamos oportunidades para el diagnóstico temprano o la intervención terapéutica basada en esta información.

Una serie de desarrollos tecnológicos adicionales podrían permitir un uso y aplicación más amplios de los códigos de barras celulares más allá del rastreo del linaje. Por ejemplo, el registro molecular de transiciones específicas del estado celular u otros eventos históricos que experimenta una célula podría registrarse con códigos de barras para proporcionar una visión de mayor resolución de la dinámica celular en la salud y la enfermedad. Esto podría incluir no solo información sobre la historia del linaje y las genealogías de una célula, sino también estados transcripcionales pasados de una célula, así como otros eventos que pueden ocurrirle a una célula, como infecciones virales. Con mejoras adicionales para detectar códigos de barras naturales o sintéticos en tejidos enfermos o sistemas modelo, junto con mediciones multimodales del estado celular a resolución de una sola célula, surgirá una mejor comprensión de cómo surge la enfermedad humana. Estas ideas pueden revelar cómo nuestra comprensión actual de las contribuciones clonales en la enfermedad es demasiado simplista y puede requerir el refinamiento de los modelos existentes de patogénesis de la enfermedad. Las oportunidades para la intervención terapéutica pueden surgir de esta lente de mayor resolución sobre la enfermedad. Por ejemplo, algunas enfermedades pueden tener estados precursores con contribuciones clonales alteradas a un tejido, lo que permitiría la detección temprana de la enfermedad y la prevención potencial. La aplicación más amplia de estos enfoques a una variedad de campos biomédicos probablemente catalizará avances en diversas áreas, de la misma manera que la investigación del cáncer y la sangre ya han visto avances a través de la aplicación de códigos de barras celulares.

Vijay G. Sankaran et al. Cellular barcoding to decipher clonal dynamics in disease. *Science*, 14 Oct 2022, Vol 378, Issue 6616, DOI: 10.1126/science.abm5874.



13 MERCADO DE LA SALUD

Dudas sobre la investigación de medicamentos para el Alzheimer.

• • • • •

Una revista científica ha renovado su política de denunciantes en medio de una disputa sobre la integridad de la investigación subyacente a un medicamento experimental para el Alzheimer. En un editorial del 1 de noviembre de 2022 en *The Journal of Clinical Investigation* (JCI), la editora en jefe **Elizabeth McNally** escribió que los denunciantes habían expresado su preocupación el año pasado sobre imágenes potencialmente manipuladas en un caché de trabajos de investigación publicados por múltiples revistas, incluida JCI. Algunos de los artículos estaban relacionados con el medicamento experimental simufilam, desarrollado por la firma biofarmacéutica *Cassava Sciences*, con sede en Austin, Texas, mientras que otros fueron escritos por un científico involucrado en las primeras pruebas del tratamiento. Los denunciantes no revelaron conflictos de intereses cuando presentaron su queja, y se han beneficiado de la venta en corto de acciones de *Cassava*, una práctica en la que las personas apuestan a que las acciones de una empresa caerán y ganan dinero cuando lo hace. Esto representa un nuevo medio de manipular la industria editorial científica.

Por lo general, cuando un denunciante contacta a una revista sobre preocupaciones sobre imágenes manipuladas o datos cuestionables, las acusaciones se toman de buena fe. La idea de que los denunciantes pudieran estar haciendo esto para su propio beneficio financiero acaba siendo muy revelador del grado de honestidad de los denunciantes.

El grupo de cuatro denunciantes que se quejaron a la JCI y otras revistas niegan cualquier delito y mantienen sus acusaciones, y tres dicen que solo ganaron cantidades relativamente pequeñas de dinero con el comercio de acciones de yuca. Al escribir a las revistas, señalaron una posible manipulación de imágenes en 32 artículos publicados por **Hoau-Yan Wang**, un investigador médico de la Universidad de la Ciudad de Nueva York (CUNY) que fue responsable de gran parte de las pruebas preclínicas de simufilam. (Cinco de los artículos fueron publicados por Springer Nature, que también publica *Nature*; El equipo de noticias de *Nature* es independiente de su editor).

“Nuestros llamados conflictos de intereses tampoco tienen absolutamente nada que ver con los hechos objetivos en juego, que son imágenes y datos manipulados”, dice **Adrian Heilbut**, uno de los denunciantes, que es biólogo computacional y consultor independiente con sede en la ciudad de Nueva York. La yuca niega haber actuado mal.

La compañía dice que el simufilam, un medicamento de molécula pequeña, combate el Alzheimer al estabilizar una proteína de andamiaje crucial en el cerebro, llamada filamina-A, que se ve afectada por la enfermedad. Otros medicamentos para el Alzheimer usan anticuerpos monoclonales para atacar las proteínas amiloides agrupadas para su eliminación de los cerebros de las personas con la enfermedad.

La FDA aprueba el medicamento para el Alzheimer lecanemab en medio de preocupaciones de seguridad. En medio de las acusaciones sobre los datos de Cassava, los investigadores han expresado su preocupación sobre cómo funciona el simufilam. Aparte de los estudios preliminares realizados por Cassava y sus colaboradores, la estrategia de estabilizar la filamina-A para combatir el Alzheimer no ha estado en el radar de nadie, dice **George Perry**, investigador de Alzheimer en la Universidad de Texas en San Antonio.

En un comunicado, un abogado que actúa en nombre de Cassava dijo a *Nature*: “La comunidad científica está reconsiderando las causas de la enfermedad de Alzheimer y buscando explicaciones alternativas y posibles soluciones”. El año pasado, dos grupos de investigación, no afiliados a Cassava, publicaron artículos que analizaban el papel que la filamina-A podría tener en la enfermedad de Alzheimer.

Cassava mostró datos provisionales de un ensayo clínico de simufilam en un comunicado de prensa de septiembre de 2021. Cincuenta personas con Alzheimer que fueron tratadas con la molécula durante 12 meses habían mejorado los puntajes de las pruebas cognitivas desde que comenzaron el ensayo, según el comunicado. Sin embargo, el ensayo fue “abierto”, lo que significa que los participantes sabían que estaban recibiendo el tratamiento, sin un grupo placebo para garantizar que la mejoría fuera causada por el simufilam.

Un mes antes de que la compañía publicara estos resultados, un par de vendedores independientes de los denunciantes que contactaron a la JCI presentaron una petición ante la FDA, señalando la posible manipulación de imágenes en la investigación de simufilam de Cassava y pidiendo a la agencia que detuviese los ensayos clínicos. Las acciones de Cassava estaban en un máximo de US\$135 por acción antes de que se presentara la petición; poco después, el valor de las acciones se había desplomado en un 55%.

La Comisión de Bolsa y Valores de Estados Unidos está investigando, según informes de prensa; pero la FDA anunció en febrero de 2022 que no intervendría en los ensayos clínicos de Cassava porque la petición no era una forma adecuada de solicitar que la agencia tomara esta medida.

La compañía ha dicho que tales acusaciones de “petición ciudadana” no tienen fundamento y señala que “ninguna agencia gubernamental ha acusado a Cassava Sciences de ningún tipo de comportamiento deshonesto”.

Al menos cinco artículos escritos por Wang y otros han sido retractados por preocupaciones sobre la manipulación de imágenes, y otras investigaciones están en curso. Hasta ahora, las revistas que publicaron dos de los tres trabajos de investigación clave que apoyan el simufilam como un posible tratamiento para el Alzheimer han emitido expresiones de preocupación y correcciones. Estas revistas dijeron a *Nature* que no han cerrado los casos porque están esperando los resultados de una investigación de CUNY sobre el trabajo de Wang.

El tercer artículo clave, publicado en *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, fue investigado, pero uno de sus editores le dijo a *Nature* que tampoco encontró “evidencia convincente de manipulación de datos o intención de engañar”, y por lo tanto no tomó ninguna medida.

Un portavoz de CUNY dijo a *Nature* que la universidad toma en serio las acusaciones de mala conducta en la investigación y no puede comentar hasta que se complete su investigación.

El mes pasado, Cassava presentó una demanda contra los peticionarios de la FDA, una compañía de inversión y los cuatro denunciantes que contactaron a JCI: **Heilbut**; **Jesse Brodtkin**, un farmacólogo propietario de una empresa de desarrollo de equipos de investigación preclínica con sede en Basking Ridge, Nueva Jersey; **Enea Milioris**, gestora de carteras independiente que dirige una empresa de inversión en ciencias de la vida en Londres; y **Patrick Markey**, psicólogo clínico de un centro ambulatorio de salud mental en Munich, Alemania. Cassava dice en su presentación que los acusados difundieron “información objetivamente inexacta y difamatoria”.

Una revista ya ha dicho que podría seguir el ejemplo de McNally. **Louk Vanderschuren**, editor de *Behavioural Pharmacology*, dice que la revista “definitivamente considerará solicitar la divulgación de un conflicto de intereses financieros, en caso de que se nos informe una acusación de mala conducta” en el futuro. La publicación investigó las acusaciones sobre uno de los documentos de Wang que ha sido examinado, pero no tomó ninguna medida porque recibió una respuesta satisfactoria de Wang.

Heilbut responde a la acción de McNally, diciendo que él y otros denunciantes de su grupo revelaron sus posiciones financieras en línea. Brodtkin le dice a *Nature* que aunque no tiene problemas para declarar conflictos de intereses, le preocupa exigir revelaciones a los denunciantes. En algunos casos, dice, “a los denunciantes se les debe otorgar protección especial contra las represalias, incluida la opción de plantear sus preocupaciones de forma anónima”.

Cassava comenzó dos ensayos clínicos de fase III en octubre y noviembre del año pasado, en los que planea probar simufilam en aproximadamente 1750 personas.

Nature 613, 618–619 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00050-z>

Levert, S. et al. Mol. Neurobiol. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03121-w> (2022).

Tsujikawa, K. et al. Sci. Adv. 8, eabm5029 (2022).

Wang, H.-Y. et al. J. Neurobiol. Aging 55, 99–114 (2017).

Wang, H.-Y. et al. J. Neurosci. 32, 9773–9784 (2012).

Wang, H.-Y. et al. J. Prevention Alzheimers Dis. 7, 256–264 (2020).

Talbot, K. et al. J. Clin. Invest. 122, 1316–1338 (2012).

La aprobación de Lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer genera polémica y rechazo.

.....
Jennifer Couzin-Frankel reporta en *Science* que la aprobación del medicamento contra el Alzheimer recibe una recepción mixta. La FDA permite el uso de anticuerpos a pesar de los debates en curso sobre sus beneficios y peligros.

La aprobación por la FDA del primer medicamento para el Alzheimer para frenar claramente el deterioro cognitivo de la enfermedad provocó vítores en muchos sectores, pero consternación en otros. Los beneficios del medicamento, un anticuerpo llamado lecanemab, parecen modestos y solo se han demostrado en personas con Alzheimer temprano. También viene con efectos secundarios graves, incluyendo inflamación cerebral y sangrado.

Aún así, la perspectiva de finalmente tener algo que ofrecer a las personas con una enfermedad neurodegenerativa ruinosa ha ganado a muchos científicos y médicos. “Estoy del lado de que no es perfecto, pero es un paso en la dirección correcta”, dice **Joy Snider**, neuróloga de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis que formó parte del reciente ensayo de fase 3 que demostró la eficacia del medicamento, pero también destacó sus riesgos potencialmente graves. Ahora, una segunda agencia reguladora de Estados Unidos debe decidir si revierte una postura controvertida que impediría el reembolso federal del medicamento fuera de los ensayos clínicos. El tratamiento, que debe administrarse por vía intravenosa cada dos semanas, requiere un control cercano y es probable que cueste decenas de miles de dólares al año.

Los hospitales y los grupos médicos ahora están sopesando la orientación sobre a qué personas se les debe ofrecer el anticuerpo. **Sam Gandy**, neurólogo de la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, está en un comité que está desarrollando una guía para su hospital. Él cree que “es una minoría bastante pequeña de pacientes” que calificarán, alrededor del

20% de los que tienen Alzheimer temprano. Una razón es que Gandy prefiere no ir más allá del perfil de los participantes en el ensayo de fase 3, que excluyó a las personas con diversas afecciones preexistentes, como antecedentes de accidente cerebrovascular.

El anticuerpo está diseñado para eliminar o prevenir la creación de placas amiloides, depósitos de proteínas en el cerebro que se cree que impulsan el deterioro cognitivo y otros síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Pero tales medicamentos pueden poner a los pacientes en riesgo de la mezcla de hemorragias cerebrales e hinchazón conocida como ARIA, que significa anomalías de imagen relacionadas con el amiloide, tal vez porque los anticuerpos también eliminan los depósitos de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos, debilitándolos.

En el ensayo de fase 3 de lecanemab, el peligro de ARIA pareció mayor para los pacientes que también tomaban medicamentos que previenen o disuelven los coágulos sanguíneos. Dos personas que recibieron esos medicamentos mientras tomaban lecanemab como parte de una extensión del ensayo murieron después de hemorragias cerebrales o hinchazón, y algunos otros tenían lesiones cerebrales graves.

Los datos del ensayo de fase 3 aún no se han presentado a la FDA, que tomó su decisión basándose en ensayos anteriores más pequeños. Pero la agencia también estaba familiarizada con los hallazgos básicos del gran ensayo, que se publicaron en noviembre de 2022. En un informe resumido de 54 páginas que describe los análisis de sus revisores, la FDA dijo que no puede determinar ninguna de las muertes del ensayo con lecanemab. El principal desarrollador del medicamento, la biotecnológica japonesa *Eisai*, y su socio estadounidense *Biogen* han tomado la misma posición. Sin embargo, al aprobar el medicamento, la FDA recomendó “precaución adicional” al recetarlos a las personas que toman anticoagulantes. Y *Science* se

enteró de que en julio, *Eisai* distribuyó un formulario de consentimiento revisado alertando a los participantes del ensayo de que el riesgo de una hemorragia cerebral importante en las personas tanto con el anticuerpo como con los anticoagulantes “se estima en más de 1 de cada 100 personas, pero menos de 5 de cada 100 personas”. El formulario señaló que el sangrado “puede ser grave e incluso puede llevar a la muerte”. Gandy dice que aconsejaría a “prácticamente todos” los pacientes que toman anticoagulantes “no proceder” con el tratamiento con lecanemab.

Las personas con dos copias de *APOE4*, una variante genética que aumenta el riesgo de Alzheimer, también parecen tener un mayor riesgo de ARIA. Por ejemplo, el 9.2% de las personas con dos copias de la variante tenían inflamación cerebral sintomática en el ensayo inicial de lecanemab, en comparación con el 1.4% sin copias. Y una tercera muerte en el ensayo de lecanemab, que *Science* describió recientemente, involucró a una mujer de 79 años que tenía dos copias de *APOE4*. Murió a mediados de septiembre, días después de experimentar lo que parecía un derrame cerebral en un restaurante. Los médicos que la trataron en un hospital encontraron hinchazón cerebral extensa y sangrado.

Varios neurólogos que revisaron el caso de la mujer para *Science* dijeron que el lecanemab era probablemente el culpable de su muerte. La FDA señaló que ha solicitado imágenes de resonancia magnética y el informe de la autopsia de la mujer, pero “el solicitante no ha podido obtener información adicional hasta el 3 de enero. La información disponible no cambia la evaluación de riesgo-beneficio para esta revisión.

Las personas con enfermedad de Alzheimer no se someten a pruebas rutinarias para *APOE4* porque hasta ahora no ha guiado el diagnóstico y el tratamiento. Aunque algunos científicos esperaban que la FDA fallara en contra de administrar lecanemab a personas con dos copias de *APOE4*, la agencia sugirió que las personas “consideren la prueba” del estado de *APOE4* “para informar el riesgo de desarrollar ARIA al decidir iniciar el tratamiento”. El hospital de Gandy espera ofrecer pruebas de *APOE4* a los interesados en lecanemab, para ayudarlos a medir mejor su riesgo de la terapia.

La etiqueta del medicamento aprobada por la FDA también recomienda que cualquier persona que tome lecanemab se someta a tres resonancias magnéticas durante aproximadamente los primeros 6 meses de tratamiento para detectar efectos secundarios, así como una resonancia magnética antes de comenzar el tratamiento. Algunos científicos esperaban que la agencia exigiera que el lecanemab se inscribiera en el programa de Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS) de la FDA para medicamentos

con “serias preocupaciones de seguridad”. REMS puede requerir que los médicos que recetan un nuevo medicamento informen los efectos secundarios a la FDA, que el medicamento se administre en entornos de atención médica calificados y que los médicos reciban capacitación sobre qué pacientes pueden estar en mayor riesgo de efectos secundarios peligrosos.

La FDA señaló que está solicitando un “informe acelerado” de cualquier muerte en ensayos en curso y muertes por hemorragias cerebrales significativas en personas que toman lecanemab después de la aprobación. El neurólogo de la Universidad de Cincinnati, **Alberto Espay**, también se preocupa por los receptores del anticuerpo que pueden desarrollar ARIA menos grave. Para al menos algunos de ellos, dice, “no puedo imaginar que sea irrelevante o intrascendente”.

La discusión de estas preocupaciones de seguridad se produce en medio de un debate continuo sobre los beneficios del lecanemab. En una escala de cognición de 18 puntos, los que recibieron el medicamento en promedio disminuyeron 0.45 puntos menos que los que recibieron placebo después de 18 meses. Los neurólogos no están de acuerdo sobre si los pacientes y los cuidadores percibirían esta diferencia. “Está realmente al límite” de lo que es significativo, dice **Lon Schneider**, psiquiatra geriátrico de la Facultad de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California. El medicamento es “aprobable, pero como muchos medicamentos que están aprobados, deja mucho que desear”.

La Asociación de Alzheimer, que se ha pronunciado a favor del lecanemab, celebró el visto bueno de la FDA. Y en el período previo a la decisión de la agencia, más de 200 investigadores y médicos firmaron una carta abierta que respaldaba el medicamento. Casi la mitad son consultores recientes o beneficiarios de subvenciones de *Eisai* o *Biogen*, según descubrió *Science*.

Espay, sin embargo, argumenta que la FDA se había arrinconado con una decisión anterior. Dice que los funcionarios “son víctimas de una barra artificialmente baja” que establecieron en 2021 cuando aprobaron otro anticuerpo antiamiloides, aducanumab, a pesar de que el comité asesor de la FDA había votado en contra de la aprobación y la evidencia de que el medicamento funcionaba era débil. (El mes pasado, un informe del Congreso describió ese proceso de aprobación como “plagado de irregularidades”).

Ambos medicamentos fueron aprobados bajo la vía de aprobación acelerada de la FDA, que permite tomar decisiones basadas en “puntos finales sustitutos”, medidas biológicas que se cree que predicen los beneficios clínicos para los pacientes. En mayo de 2022, *Eisai* había pedido a la FDA que aprobara lecanemab basándose en la evidencia de que es altamente efectivo para limpiar el cerebro de placas

amiloides, el mismo criterio de valoración sustituto citado en la aprobación de aducanumab.

Muchos de los mismos funcionarios de la FDA revisaron ambos medicamentos, y en ambos casos, el bioestadístico principal, **Tristan Massie**, expresó dudas. En el informe resumido para lecanemab, Massie cuestionó si el punto final sustituto “es razonablemente probable que prediga el cambio en el resultado clínico”. Sus colegas no estuvieron de acuerdo. “La División toma nota de los problemas que el Dr. Massie ha planteado, pero, en general, los hallazgos” sobre las placas amiloides “parecen robustos y persuasivos”, escribieron.

Pero no está claro si los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS), la agencia federal que paga muchos tratamientos para los estadounidenses mayores, reembolsarán el lecanemab. En abril de 2022, CMS anunció que se negaría a reembolsar el aducanumab, excepto en ciertos ensayos clínicos, lo que redujo sus perspectivas comerciales. CMS también dijo que solo consideraría cubrir tales anticuerpos antiamiloides después de la aprobación completa de la FDA.

En una declaración después de que la FDA aprobara el lecanemab, la Asociación de Alzheimer calificó esa postura de “dañina e injusta” y pidió a los CMS que revirtieran su posición.

Mientras las presiones políticas y los lobbies de poder influyen las decisiones de la FDA, los pacientes no estarán seguros.

Science, January 13, 2023.

Nueva vacuna mRNA contra el virus sincitial respiratorio.

.....

La compañía farmacéutica estadounidense *Moderna* informó que su vacuna candidata de ARNm para el virus sincitial respiratorio (VSR) fue 83.7% efectiva para prevenir la enfermedad sintomática en ensayos en etapa tardía de adultos de 60 años o más. El VSR es una enfermedad respiratoria que puede ser mortal en niños pequeños y adultos mayores, pero no existen vacunas aprobadas contra el virus. Otras dos compañías farmacéuticas, *Pfizer* y *GSK*, también han reportado recientemente resultados positivos para sus vacunas contra el VSR en adultos mayores.

El potencial terapéutico de los psicodélicos. El desarrollo de psicodélicos como medicamentos se enfrenta a varios desafíos.

.....

Algunos agentes psicodélicos tienen beneficios terapéuticos de inicio rápido y de larga duración después de una o pocas dosis. Se han reportado beneficios clínicos sostenidos (1 año o más) en estudios de depresión y abandono del hábito de fumar después de solo dos o tres dosis de psilocibina combinada con psicoterapia. Por el contrario, los medicamentos convencionales para los trastornos neuropsiquiátricos tardan días o semanas en comenzar a funcionar y deben tomarse diariamente durante períodos prolongados y, a veces, indefinidamente. Otras aplicaciones potenciales para los psicodélicos incluyen el tratamiento de la ansiedad relacionada con el cáncer, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos de dolor de cabeza y el síndrome del miembro fantasma. Aunque

podría decirse que está cambiando de paradigma, quedan una serie de preguntas sin respuesta sobre los psicodélicos como medicamentos, incluida la definición de una droga psicodélica, el mecanismo de los efectos terapéuticos, la optimización del beneficio clínico y la verificación de la seguridad.

Emmanuelle A. D. Schindler and Deepak Cyril D'Souza. The therapeutic potential of psychedelics. The development of psychedelics as medicines faces several challenges. *Science*, 8 Dec 2022, Vol 378, Issue 6624, pp. 1051-1053. DOI: 10.1126/science.abn5486.

Fracaso del tratamiento de la tuberculosis asociado a la evolución de la resiliencia antibiótica.

.....
La tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis* es una infección persistente, a veces de por vida, que necesita ciclos prolongados de múltiples antibióticos para tratarla. No es sorprendente que la resistencia a los antibióticos sea abundante. En una gran muestra de datos del genoma completo de aislados clínicos, **Liu et al.** observaron repetidamente un fenotipo alargado que mostraba un rápido rebrote después de regímenes típicos de tratamiento con antibióticos. Las señales de selección positiva apuntaban a un regulador transcripcional esencial (*resR*) y regiones intergénicas específicas, que actúan en concierto para regular el crecimiento. Hasta el 10% de las cepas de países con alta carga de tuberculosis mostraron mutaciones fijas en estas regiones. Las mutaciones a través de esta cascada están asociadas con el fracaso del tratamiento con antibióticos y son precursoras de la aparición de resistencia clásica a los antibióticos.

El uso generalizado de antibióticos ha puesto a los patógenos bacterianos bajo una intensa presión para desarrollar nuevos mecanismos de supervivencia. El análisis genómico de 51 229 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ha identificado un regulador transcripcional esencial, Rv1830, aquí llamado *resR* para regulador de resiliencia, como un objetivo frecuente de selección positiva (adaptativa). Los mutantes *resR* no muestran resistencia canónica a los medicamentos o tolerancia a los medicamentos, sino que acortan el efecto post-antibiótico, lo que significa que permiten que Mtb reanude el crecimiento después de la exposición al medicamento sustancialmente más rápido que las cepas de tipo salvaje. Nos referimos a este fenotipo como resiliencia a los antibióticos. *ResR* actúa en una cascada reguladora con otros factores de transcripción que controlan el crecimiento y la división celular, que también están bajo selección positiva en aislados clínicos de Mtb. Las mutaciones de estos genes se asocian con el fracaso del tratamiento y la adquisición de resistencia canónica a los medicamentos.

Qingyun Liu et al. Tuberculosis treatment failure associated with evolution of antibiotic resilience. Science, 8 Dec 2022, Vol 378, Issue 6624, pp. 1111-1118. DOI: 10.1126/science.abq2787.

Vacuna multivalente de ARNm modificada con nucleósidos contra todos los subtipos conocidos del virus de la influenza.

Debido a que actualmente no podemos predecir qué subtipo del virus de la influenza causará la próxima pandemia, los investigadores han hecho varios intentos de producir una vacuna “universal” que podría proteger a las personas de una amplia gama de subtipos. Aunque la mayoría de estos esfuerzos se han centrado en un conjunto limitado de antígenos que son compartidos por muchos subtipos, un enfoque alternativo ha sido generar una vacuna multivalente que codifique todos los subtipos conocidos. **Arévalo et al.** aprovecharon los avances recientes en las plataformas de vacunas basadas en ácidos nucleicos para desarrollar una vacuna de nanopartículas lipídicas mensajeras modificadas con nucleósidos que codifica antígenos de hemaglutinina de los 20 subtipos conocidos de virus de la influenza A y B. Esta vacuna provocó altos niveles de anticuerpos de reacción cruzada y específicos de subtipo tanto en ratones como en hurones, lo que protegió a estos animales de cepas del virus de la influenza emparejadas y no coincidentes.

Las vacunas contra la influenza estacional ofrecen poca protección contra las cepas del virus de la influenza pandémica. Es difícil crear vacunas pre pandémicas eficaces porque no está claro qué subtipo de virus de la gripe causará la próxima pandemia. Los autores desarrollaron una vacuna de nanopartículas lipídicas de ARN mensajero (ARNm) modificada con nucleósidos que codifica antígenos de hemaglutinina de los 20 subtipos conocidos del virus de la influenza A y los linajes del virus de la influenza B. Esta vacuna multivalente provocó altos niveles de anticuerpos de reacción cruzada y específicos de subtipo en ratones y hurones que reaccionaron a los 20 antígenos codificados. La vacunación protegió a ratones y hurones desafiados con cepas virales emparejadas y no coincidentes, y esta protección dependía al menos parcialmente de los anticuerpos. Estos estudios indican que las vacunas de ARNm pueden proporcionar protección contra virus antigénicamente variables al inducir simultáneamente anticuerpos contra múltiples antígenos.

Claudia P. Arevalo et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*, 24 Nov 2022, Vol 378, Issue 6622, pp. 899-904. DOI: 10.1126/science.abm0271.

Un paciente con ELA estableció un récord de comunicación a través de un implante cerebral: Las interfaces cerebrales podrían permitir que las personas paralizadas hablen a velocidades casi normales.

.....

Francis Willett y colegas, del *Howard Hughes Medical Institute* en la Universidad de Stanford, California, reportan el caso de una mujer con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que, tras un implante cerebral, 8 años después de perder la capacidad del lenguaje, pudo volver a hablar con una velocidad próxima a la normal.

Las personas sin déficits del habla suelen hablar a una velocidad de aproximadamente 160 palabras por minuto. Incluso en una era de teclados, escritura con el pulgar, emojis y abreviaturas de Internet, el habla sigue siendo la forma más rápida de comunicación de persona a persona. La nueva investigación se hizo notoria en redes sociales debido a la muerte el mismo día de su publicación de su coautor principal, **Krishna Shenoy**, por cáncer de páncreas. Shenoy había dedicado su carrera a mejorar la velocidad de la comunicación a través de interfaces cerebrales, manteniendo cuidadosamente una lista de registros en el sitio web de su laboratorio.

En 2019, otro voluntario con el que trabajó Shenoy logró usar sus pensamientos para escribir a una velocidad de 18 palabras por minuto, un rendimiento récord en ese momento. Las interfaces cerebro-computadora con las que trabaja el equipo de Shenoy involucran una pequeña almohadilla de electrodos afilados incrustados en la corteza motora de una persona, la región del cerebro más involucrada en el movimiento. Esto permite a los investigadores registrar

la actividad de unas pocas docenas de neuronas a la vez y encontrar patrones que reflejen los movimientos en los que alguien está pensando, incluso si la persona está paralizada.

En la nueva investigación, el equipo de Stanford quería saber si las neuronas en la corteza motora también contenían información útil sobre los movimientos del habla. Estos son movimientos pequeños y sutiles, y según Sabes, un gran descubrimiento es que solo unas pocas neuronas contenían suficiente información para permitir que un programa de computadora predijera, con buena precisión, qué palabras estaba tratando de decir el paciente. Esa información fue transmitida por el equipo de Shenoy a una pantalla de computadora, donde las palabras del paciente aparecieron mientras eran pronunciadas por la computadora. El nuevo resultado se basa en el trabajo previo de **Edward Chang** en la Universidad de California, San Francisco, quien ha escrito que el discurso involucra los movimientos más complicados que hacen las personas. Expulsamos el aire, agregamos vibraciones que lo hacen audible y lo convertimos en palabras con la boca, los labios y la lengua.

Chang utilizó previamente electrodos colocados en la parte superior del cerebro para permitir que un voluntario hablara a través de una computadora, pero en su preimpresión, los investigadores de Stanford dicen que su sistema es más preciso y de tres a cuatro veces más rápido.

Un paciente de ELA de 67 años rompió récords de velocidad usando un implante cerebral para comunicarse. El dispositivo implantado utiliza señales neuronales para detectar las palabras que está tratando de decir, transmitiéndolas a una pantalla de computadora. Es probable que el camino a seguir incluya implantes más sofisticados y una integración más estrecha con la inteligencia artificial. El sistema actual ya utiliza un par de tipos de programas de aprendizaje automático. Para mejorar su precisión, el equipo de Stanford empleó un software que predice qué palabra suele venir después en una oración.

Los nuevos modelos de lenguaje, como GPT-3, son capaces de escribir ensayos completos y responder preguntas. Conectarlos a interfaces cerebrales podría permitir a las personas que usan el sistema hablar aún más rápido, solo porque el sistema será mejor para adivinar lo que están tratando de decir sobre la base de información parcial.

El grupo de Shenoy es parte de un consorcio llamado *BrainGate* que ha colocado electrodos en los cerebros de más de una docena de voluntarios. Utilizan un implante llamado Utah Array, un cuadrado de metal rígido con unos 100 electrodos en forma de aguja. Algunas compañías, incluida la compañía de interfaz cerebral de **Elon Musk**, *Neuralink*, y una startup llamada *Paradromics*, dicen que han desarrollado interfaces más modernas que pueden registrar miles, incluso decenas de miles, de neuronas a la vez.

Francis Willett et al. A high-performance speech neuroprosthesis. BioRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory. doi:

<https://doi.org/10.1101/2023.01.21.524489>.

La computación inteligente lo conecta todo.

• • • • •

En *Zhejiang Lab*, los científicos desarrollan nuevas herramientas y técnicas que ampliarán nuestra comprensión del universo, mejorarán la atención médica y abrirán nuevas vías de investigación. El Internet de todo (IoE) conectará personas, procesos y dispositivos. Los científicos del Laboratorio Zhejiang en Hangzhou, China, ven el IoE como un símbolo de la nueva era de la civilización digital, con computación inteligente que abarca métodos y sistemas informáticos complementados por otras capacidades técnicas que impulsarán el IoE. En *Zhejiang Lab*, los científicos trabajan en chips, algoritmos, software y nuevas arquitecturas informáticas para la computación inteligente. Para impulsar esta investigación, *Zhejiang Lab* creó su *Intelligent Computing Data Reactor*. Esta instalación recopila prácticamente cualquier tipo de datos en tiempo real y los analiza con computación inteligente. Esa colección de tecnología de computación inteligente se puede aplicar a una amplia gama de campos, incluyendo astronomía, genética, materiales y tratamientos médicos. El futuro de conectar a las personas y la tecnología cambiará la forma en que vemos e interactuamos con el mundo. La computación inteligente creará la base de esos avances.

Desarrollo de trasplantes de órganos de cerdo a humanos.

• • • • •

Más de 100 000 personas en los Estados Unidos están esperando trasplantes de órganos. Debido a que el grupo de donantes de órganos humanos no puede seguir el ritmo de esta demanda, muchos pacientes mueren sin recibir el trasplante que necesitan para salvar vidas. Los cerdos son similares a los humanos en tamaño y fisiología de órganos, por lo que el trasplante de órganos de cerdo a humanos ofrece una solución potencial a este problema y plantea la posibilidad de un trasplante programado y electivo de órganos de calidad controlada, incluso para pacientes que actualmente no cumplirían con los criterios para la asignación de un órgano humano escaso. Aunque otras tecnologías, como la ingeniería de tejidos, pueden eventualmente ofrecer soluciones alternativas a esta escasez, actualmente no hay sustituto para el trasplante de un órgano completamente formado y funcional. Varios desarrollos en el último año, especialmente los primeros trasplantes de cerdo a humanos, acercan esta solución prometidora a buen término, pero persisten los desafíos.

Los trasplantes de una especie a otra se llaman xenotrasplantes. Debido a que los primates no humanos (NHP) son los más cercanos a los humanos filogenéticamente, los primeros esfuerzos de xenotrasplante humano utilizaron órganos NHP. Sin embargo, las supervivencias del injerto fueron cortas, y el uso de NHP para el xenotrasplante se consideró más tarde inseguro debido a la posible transmisión del virus, poco práctico debido a la disponibilidad limitada de animales y más desafiante éticamente que el uso de cerdos, que en consecuencia se convirtieron en el animal fuente de xenoinjerto de elección. Sin embargo, el trasplante de órganos porcinos en NHP resultó en un rápido rechazo “hiperagudo” (HAR) debido a la unión de anticuerpos “naturales” preexistentes (NAb) en el NHP a objetivos en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos del órgano trasplantado. La activación del complemento y las cascadas de coagulación resultó en la muerte de órganos isquémicos en cuestión de minutos a horas.

Los NAb existen en ausencia de cualquier exposición conocida a los tejidos porcinos debido a la reacción cruzada con antígenos que son compartidos por microbios comunes. Durante la década de 1990, se desarrollaron cerdos que expresan transgénicamente proteínas reguladoras del complemento humano, y se descubrió que la mayoría de los NAb humanos y anti-cerdo NHP reconocen un solo carbohidrato, α -galactosa-1,3-galactosa (Gal), lo que hace posible eliminar estos anticuerpos por adsorción. Estos avances extendieron la supervivencia de los órganos porcinos a días o semanas en los NHP. Sin embargo, el entusiasmo por los xenotrasplantes se vio disminuido por la identificación de retrovirus endógenos porcinos (PERV) y las preocupaciones sobre la posibilidad de que surgieran nuevas enfermedades virales en humanos como resultado.

Con el advenimiento de los métodos basados en la transferencia nuclear para clonar animales grandes, en la década de 2000 se produjeron cerdos que eran deficientes en la enzima que produce Gal. La supervivencia de los xenoinjertos de cerdo a NHP se prolongó aún más, con algunos órganos que duraron meses. Desde entonces, los avances adicionales han mejorado la inmunosupresión del receptor, y la edición mediada por CRISPR ha permitido la modificación genética adicional de los cerdos. La inmunosupresión exitosa generalmente incluye el agotamiento de los linfocitos T y B receptores seguido de un tratamiento posterior al trasplante con el antimetabolito micofenolato mofetilo y agentes antiinflamatorios. Además, el bloqueo de la vía CD40-CD154 implicada en la activación de las células B y las células presentadoras de antígeno por las células T es un componente importante. Recientemente, se han identificado varios otros restos de carbohidratos como objetivos de NAb anti-cerdo no Gal, y los genes que codifican las enzimas responsables de producirlos se han eliminado en cerdos. Otras modificaciones genéticas para evitar el rechazo han incluido transgenes humanos para expresar proteínas reguladoras del complemento,

moduladores de la coagulación, la proteína inhibidora de macrófagos CD47 y moléculas antiinflamatorias. Aunque aún no se ha demostrado la necesidad de cada modificación individual, la supervivencia de los riñones de cerdo más allá de 1 año se ha logrado en los NHP. La ablación del gen que codifica el receptor de la hormona del crecimiento para prevenir el crecimiento de corazones de cerdo cuando están en los receptores también se ha utilizado para producir injertos de corazón de cerdo que soportan la vida que sobrevivieron durante 9 meses en NHP.

Muchos de los órganos trasplantados a NHP han mostrado evidencia de rechazo a pesar de la medicación inmunosupresora en curso. Esto sugiere que inducir la tolerancia, que implica reeducar al sistema inmunológico para que considere al donante como “propio”, podría ser ventajoso. Los enfoques para lograr la tolerancia inmune incluyen la inducción de “quimerismo mixto”, en el que las células derivadas de la médula ósea del cerdo se trasplantan al receptor. Esto promovió la tolerancia entre las células T humanas, las células B y las células asesinas naturales (NK) en modelos de ratón humanizados. El trasplante tímico, en el que las células T receptoras se educan en un timo de cerdo, también tolera las células T en NHP y ratones humanizados.

Además de este progreso, se han desarrollado pautas para mitigar el riesgo de transmisión de patógenos de cerdos a humanos. En particular, la infección por PERV no se ha detectado en ningún receptor de trasplante de cerdo a humano o de cerdo a NHP, aunque los PERV pueden tener menor afinidad por las formas NHP de su receptor que por el receptor humano. Los *loci* PERV también se han suprimido o eliminado de algunos cerdos, mejorando aún más la seguridad. En consecuencia, existe una aceptación más amplia de la probable seguridad del xenotrasplante de cerdo a humano con una cría de animales adecuada y una vigilancia microbiana de los animales de origen, los receptores y sus contactos cercanos.

Estos desarrollos alentadores han sentado las bases para proceder con el xenotrasplante clínico. Aunque los NHP proporcionan un modelo de trasplante excepcional, presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, uno de los objetivos de carbohidratos de los NAb humanos anti-cerdo, el ácido N-glicolilneuramínico (NeuGc), también es expresado por los NHP, que por lo tanto no producen NAb contra él. De hecho, la eliminación de NeuGc en cerdos aumenta la unión de NHP NAb al xenoinjerto y el rechazo. Por lo tanto, el modelo NHP no puede predecir el impacto de esta modificación para el trasplante de cerdo a humano.

Los primeros ensayos de xenotrasplante de órganos de cerdo a humano tuvieron lugar en 2021. Grupos de la Universidad de Nueva York (NYU) y la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB) conectaron los riñones de cerdo a la circulación de receptores humanos

con muerte cerebral. El grupo de la NYU distribuyó la sangre de dos fallecidos a través de un riñón de cerdo eliminado de Gal que se mantuvo fuera de sus cuerpos durante 54 horas, mientras que el grupo de la UAB trasplantó riñones de cerdo con múltiples modificaciones genéticas a un difunto nefrectomizado durante 74 horas. El rechazo mediado por anticuerpos (RAM), la coagulopatía y los marcadores clínicos de una respuesta inmune hiperactiva no se observaron en ninguno de los receptores, y no hubo evidencia de transmisión de PERV. En los dos casos de NYU, pero no en el difunto de la UAB, se demostró que los riñones de cerdo funcionaban. Su corta duración limitó en gran medida la información obtenida de estos estudios, y se pudo aprender más de estudios ampliados con mayor duración en más fallecidos. Por ejemplo, podría identificarse la incidencia de RAM temprana en receptores con diferentes niveles de anticuerpos contra órganos porcinos de origen con diferentes modificaciones genéticas, estableciendo estándares para niveles basales aceptables de anticuerpos antidonantes en humanos. Sin embargo, estos tipos de estudios son extremadamente desafiantes y requieren una atención cuidadosa a las consideraciones técnicas y éticas involucradas en retrasar la terminación del soporte vital.

En enero de 2022, cirujanos de la Universidad de Maryland trasplantaron un corazón de cerdo a un hombre con insuficiencia cardíaca terminal que dependía del soporte vital y no era candidato para un trasplante de corazón humano. El corazón, que era de un cerdo con 10 modificaciones genéticas (un cerdo “10-GE”), no sufrió un rechazo rápido y apoyó la vida del paciente durante 7 semanas. Teniendo en cuenta que los corazones de cerdo han sostenido la vida de los NHP durante períodos mucho más largos, esta duración del apoyo de una vida humana quizás no sea sorprendente desde un punto de vista científico, pero sin embargo representa un hito en el xenotrasplante clínico. El paciente fue devuelto al soporte vital después de 49 días y la causa precisa de la eventual insuficiencia del corazón aún no se ha determinado. Si se descubre que el citomegalovirus (CMV) porcino específico ha contribuido a la pérdida del injerto, esta causa debería evitarse en el futuro con el desarrollo de ensayos de detección más sensibles para la eliminación efectiva del CMV de los cerdos de origen. Es alentador que ahora se haya demostrado que un corazón de cerdo es capaz de sostener la vida humana.

La contemplación de los ensayos clínicos de xenotrasplante pone de relieve las muchas preguntas y obstáculos que quedan. No se han determinado las modificaciones genéticas óptimas o incluso necesarias de los cerdos fuente. Algunas de las modificaciones genéticas en el cerdo 10-GE pueden ser superfluas o incluso perjudiciales. Aunque la inhibición de la coagulación mediante la expresión de trombomodulina humana transgénica y otras moléculas en el órgano trasplantado puede retrasar la pérdida del injerto debido a la RAM, tales modificaciones pueden no ser necesarias cuando la RAM se previene mediante la selección de animales de origen y receptores o mediante la inducción de tolerancia. Se ha demostrado que un transgén, CD47 humano, mitiga el aclaramiento mediado por macrófagos de las células hematopoyéticas porcinas cuando se intenta quimerismo mixto para la inducción de tolerancia en NHP, pero no se ha demostrado su utilidad en xenoinjertos de órganos sólidos. De hecho, la expresión humana generalizada de CD47 en riñones de cerdo puede iniciar la inflamación sistémica en los receptores de NHP. Por lo tanto, será fundamental una mayor inversión en estudios de NHP, incluso cuando comiencen los ensayos clínicos en humanos, para optimizar los resultados futuros de los xenotrasplantes.

Otras preguntas giran en torno a las poblaciones óptimas de pacientes para el inicio de los ensayos de xenotrasplantes. Se han sugerido pacientes con pocas probabilidades de recibir aloinjertos debido a la presensibilización, la edad muy joven u otros factores, aunque tengan una esperanza de vida corta, para los ensayos iniciales de xenotrasplante cardíaco y renal. La identificación y el cumplimiento de los requisitos reglamentarios se verá facilitada por la colaboración de los reguladores con científicos, organizaciones profesionales y la industria. El desarrollo de instalaciones bioseguras adecuadas y la capacidad de mantener cerdos libres de patógenos conocidos y potenciales son críticos. Los estudios de xenotrasplante de cerdo a NHP han revelado que los animales de origen deben estar libres de infecciones latentes como el CMV porcino, que puede reactivarse y desencadenar la pérdida del injerto cuando se coloca en un NHP, que, a diferencia del cerdo, no ha estado expuesto previamente o inmunizado contra el CMV porcino.

Quedan muchas preguntas antes de que el xenotrasplante pueda optimizarse en humanos, pero esto no debería impedir que los estudios clínicos preliminares continúen. Si se puede garantizar la calidad y seguridad de los animales de origen, los estudios existentes de NHP con trasplante ortotópico de corazón y riñón de soporte vital son suficientes para justificar dichos trasplantes. La valentía de los voluntarios del ensayo y el altruismo de las familias de los sujetos del estudio fallecidos permitirán la generación de conocimiento que mejore los esfuerzos futuros. Simultáneamente con el inicio de los estudios clínicos, debe haber una atención continua a las preocupaciones de seguridad para estos pacientes y los riesgos infecciosos para la comunidad, junto con la búsqueda vigorosa de los estudios preclínicos que mejorarán aún más esta terapia enormemente prometedora. Estos compromisos con el xenotrasplante ahora finalmente darán sus frutos en dividendos incalculables para la salud humana en el futuro.

Megan Sykes. 10.1126/science.abo7935.

14 EDUCACIÓN

Ciencia, desinformación y Educación.

Con Internet y las redes sociales proporcionando un vehículo para los teóricos de la conspiración y los vendedores de aceite de serpiente, la educación debe proporcionar herramientas para ayudar a tomar decisiones informadas.

Debido a los límites de nuestro conocimiento y tiempo, todos dependemos de la experiencia de los demás. Por ejemplo, la mayoría de los lectores aceptan el origen antropogénico del cambio climático. Sin embargo, muchos menos han leído un informe del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC), y mucho menos han evaluado la evidencia y los argumentos. Confiamos en sus afirmaciones porque confiamos en la credibilidad de sus autores, las prácticas sociales de revisión utilizadas para examinar cualquier sesgo teórico y error, y el hecho de que representa un informe de consenso de los expertos relevantes. Alternativamente, podemos optar por confiar en los medios de comunicación que informan sobre sus hallazgos. En medio de la creciente preocupación por la confianza en la ciencia socavada por un océano de desinformación, consideramos cómo los científicos, los planes de estudio de ciencias y los educadores de ciencias deben ayudar a equipar a las personas para evaluar la credibilidad de la información científica, incluso si la ciencia está más allá de su comprensión.

La creciente complejidad de la sociedad moderna nos hace cada vez más dependientes de la experiencia. Como ajenos a cualquier dominio del conocimiento, nos vemos obligados a hacer juicios de credibilidad y experiencia. Incluso ser un experto en un dominio científico (por ejemplo, cosmología) no lo convierte a uno en un experto en otro (por ejemplo, biología evolutiva). Y aunque

durante mucho tiempo ha habido teóricos de la conspiración y vendedores de aceite de serpiente, Internet y las redes sociales han proporcionado un megáfono mucho más fuerte, y los medios para evitar a los guardianes tradicionales. La aceptación de afirmaciones infundadas, por ejemplo, la idea de que las vacunas causan autismo, que la Tierra es plana o que el cambio climático es un engaño, es motivo de grave preocupación. Porque, aunque el verdadero conocimiento es un bien colectivo, la información que es defectuosa o falsa puede ser un peligro, tanto individual como colectivamente.

¿Por qué las personas eligen creer que la información defectuosa o falsa es compleja? Los estudios en el compromiso público con la ciencia han demostrado repetidamente que los individuos tienden a rechazar la información científica que amenaza su identidad o visión del mundo. Sin embargo, la tarea de una educación liberal es proporcionar a los individuos el conocimiento necesario para evaluar críticamente las afirmaciones. Esto es particularmente importante para los jóvenes antes de que sus ideologías e identidades se arraiguen. La forma en que eligen actuar es la elección del individuo, pero la función de la educación es proporcionarles las mejores herramientas posibles para tomar decisiones informadas.

La investigación en los últimos 5 años ha desarrollado una variedad de enfoques basados

en la “inoculación”, “desacreditación” o “lectura lateral”. Por lo tanto, la educación debe basarse en este cuerpo de trabajo si quiere ser parte de la solución al desafío de la desinformación científica. Los planes de estudio existentes, como los Estándares de Ciencia de la Próxima Generación de los Estados Unidos, ponen énfasis en participar en prácticas científicas como argumentar a partir de evidencia y analizar e interpretar datos. Aunque la inclusión de estas prácticas en la educación científica ofrece una ventana valiosa e innovadora al funcionamiento interno de la ciencia, sostienen la creencia de que cualquier individuo puede evaluar la evidencia por sí mismo. Tal objetivo está mal concebido. La educación científica formal nunca puede proporcionar todo el conocimiento que se necesita, y mucho menos el conocimiento que podría requerirse para evaluar la ciencia que aún está por venir. Por lo tanto, creer que todos los individuos podrían ser capaces de evaluar toda la evidencia científica por sí mismos no es una respuesta realista. Más bien, el objetivo de la educación científica debe ser hacer “forasteros competentes” de todos los estudiantes. Cada uno de nosotros, cuando carecemos de un conocimiento detallado de cualquier tema científico (incluidos los científicos fuera de su propia especialidad), requiere una comprensión de tres conceptos clave para evaluar cualquier afirmación científica con éxito. Estas son: i) las prácticas sociales que la comunidad científica utiliza para producir conocimientos fiables; ii) los criterios de conocimientos científicos; y (iii) los fundamentos de la alfabetización mediática digital. El conocimiento de los dos primeros elementos es fundamental para desarrollar la competencia requerida para interrogar la fiabilidad de una fuente y evaluar las afirmaciones de experiencia científica. Sólo se puede enseñar en ciencias, sin embargo, los planes de estudio existentes no ofrecen ninguna explicación de las prácticas sociales vitales utilizadas por la ciencia para detectar y prevenir el error. En particular, ni la importancia del consenso para establecer un conocimiento confiable, ni la revisión por pares, incluso en su sentido más estricto, reciben una mención en los estándares K-12. Además, estas ideas deben abordarse en la escuela intermedia y secundaria, la colocación avanzada y las clases de pregrado si se van a afianzar y nunca marchitarse.

¿Por qué es tan crítico el conocimiento de las prácticas sociales de la ciencia? En primer lugar, como en el caso del informe del IPCC, nuestro conocimiento individual es limitado. Todos

dependemos epistémicamente de expertos, ya sean médicos, abogados o ingenieros de puentes. Y, cuando se enfrenta a las afirmaciones de los expertos, el desafío central para el forastero competente se convierte en uno en quien confiar. En el caso de la ciencia, es un conocimiento de los mecanismos que la ciencia utiliza para establecer credibilidad, las credenciales que permiten a cualquiera reclamar experiencia dentro de una disciplina y las prácticas sociales que la comunidad científica utiliza para garantizar la producción de conocimiento confiable.

Nuestra visión general de los procedimientos básicos que el forastero competente debe adoptar se sintetiza a partir de un gran cuerpo de investigación, elementos de los cuales han demostrado ser efectivos.

Contrariamente a las intuiciones de muchos, la primera pregunta para enseñar a los estudiantes a responder no es “¿cuál es la evidencia?” ni “¿cuáles son los argumentos?”. Estas son preguntas para aquellos con experiencia relevante: los científicos que pueden reconocer fuentes de error, datos seleccionados o fallas en los métodos. En cambio, las primeras preguntas que el forastero competente debe hacer son: ¿Es creíble la fuente de información? ¿Existe un conflicto de intereses? ¿Hasta qué punto es imparcial la fuente? ¿Cita el autor sus fuentes de evidencia? Aquí tenemos mucho que aprender del reciente trabajo innovador sobre el razonamiento cívico online.

Cuando se trata de Internet, los verificadores de hechos expertos comúnmente abandonan la página web en 30 segundos. Emplean la técnica de “lectura lateral”, abriendo una nueva pestaña en su navegador web para investigar quién está haciendo la afirmación. Los estudiantes, por el contrario, comúnmente intentan evaluar los argumentos y la evidencia en la página misma, una estrategia que la investigación muestra que no los deja más sabios. ¿Por qué? Porque la evidencia a menudo es parcial o seleccionada para apoyar conclusiones engañosas. Además, se ha demostrado que los enfoques existentes de alfabetización mediática para evaluar la información, como la lista de verificación CRAAP comúnmente utilizada (Moneda, Relevancia, Autoridad, Precisión y Propósito) son de poco valor para ayudar a los estudiantes a detectar información defectuosa. ¿Por qué? Porque (i) estas pruebas no comienzan preguntando sobre la credibilidad de la fuente; ii) el enfoque en la

“exactitud” refleja la creencia de que el individuo es capaz de evaluar la evidencia por sí mismo; y (iii) tales recursos comúnmente usan solo uno de nuestros tres filtros esenciales. Sin embargo, la investigación muestra que los estudiantes pueden aprender fácilmente algunas de las habilidades básicas utilizadas por los verificadores de hechos para mejorar su rendimiento.

Establecer la credibilidad por sí solo, por ejemplo, si hay conflictos de intereses o sesgos políticos, por muy bien hecho que esté, no es suficiente. Las personas necesitan entender algo sobre la forma en que la ciencia produce conocimiento fiable. Por lo tanto, habiendo pasado el primer filtro, el segundo filtro para el no experto es la pregunta: ¿Tiene la fuente la experiencia científica para hacer esta afirmación? Así como uno no confiaría en un fontanero para arreglar el motor de un automóvil, ¿por qué confiar en un físico que dice saber sobre el efecto del tabaco en la salud? Sin embargo, se ha demostrado que el mantra de ser un “científico” dota a un manto genérico de respetabilidad. Por lo tanto, muchos científicos se han alistado para poner en duda el consenso científico, incluso cuando no tienen experiencia relevante. Los estudiantes necesitan saber que la ciencia hoy en día es una actividad altamente especializada. Ser un experto en una ciencia no lo convierte a uno en un experto en todas las ciencias. Si la fuente parece creíble, el tercer filtro crucial es la pregunta: ¿Existe un consenso científico sobre este tema? En el caso del cambio climático, la evolución o el origen del Universo, el lego puede encontrar que la respuesta es un “sí” inequívoco. En el caso de las amenazas planteadas por nuevas variantes del virus o los efectos a largo plazo de los nuevos tratamientos médicos, la respuesta puede ser menos segura y más equívoca. En tales casos, no es sorprendente que los no expertos puedan estar confundidos.

En ausencia de un consenso, el forastero competente hace bien en dudar de cualquier voz solitaria que afirme saber con absoluta certeza. El consenso científico es el punto de referencia público de la fiabilidad. Tal conocimiento es fiable porque es el producto de un extenso trabajo empírico que ha sido examinado críticamente desde muchas perspectivas. Aunque la ciencia en construcción siempre puede estar abierta a cuestionamientos, una mayoría decisiva de expertos es nuestra mejor apuesta sobre en qué confiar. Las excepciones notables (por ejemplo, Galileo) son memorables porque son solo eso, excepciones. Y, en la mayoría de los casos,

las voces disidentes resultan ser erróneas. Conociendo la importancia del consenso, los detractores a veces se esfuerzan por proyectar uno alternativo, como la Declaración de Leipzig sobre el Cambio Climático Global, esencialmente un “consenso” de no expertos.

Sin embargo, el conocimiento necesario para responder a nuestras tres preguntas rara vez se enseña como un componente de cualquier educación científica, ni es una característica de ninguna enseñanza de alfabetización en medios digitales. Incluso a nivel de pregrado, las discusiones sobre la naturaleza social de la ciencia a menudo están ausentes. Dada su importancia, entonces, los científicos y educadores de ciencias tienen la responsabilidad fundamental de enseñar sobre los mecanismos y prácticas sociales que la ciencia tiene para resolver el desacuerdo y lograr el consenso.

Sin lugar a dudas, todavía hay más que el forastero competente necesita saber. La publicación revisada por pares a menudo se considera un umbral para la confianza científica. Sin embargo, si bien la revisión por pares es un paso valioso, no está diseñada para detectar todos los errores lógicos o metodológicos, y mucho menos detectar el fraude deliberado. Un solo artículo revisado por pares, incluso en una revista líder, es solo eso, un solo hallazgo, y no puede sustituir a un consenso deliberativo. Incluso el trabajo publicado está sujeto a una mayor investigación en la comunidad, lo que ayuda a exponer errores y sesgos en la interpretación. Una vez más, los forasteros competentes necesitan conocer tanto las fortalezas como los límites de las publicaciones científicas. En resumen, hay más que enseñar sobre la ciencia que el contenido de la ciencia misma.

Los libros de texto de ciencias, sin embargo, comúnmente trafican con los “hechos” establecidos de la ciencia de ayer. La desinformación científica capitaliza esta característica apelando al ideal mítico de la ciencia que tales libros de texto perpetúan implícitamente. Por ejemplo, los detractores pueden argumentar que “si los científicos ni siquiera pueden predecir el clima la próxima semana, ¿cómo pueden predecir el clima en 100 años?” Este estándar imposible erosiona la autoridad cultural de la ciencia. La incertidumbre es un aspecto inherente de la ciencia, particularmente para la ciencia en ciernes. Los profesores de ciencias deben reconocer que la incertidumbre es normal y mostrar cómo la

ciencia ha evolucionado formas estándar para abordarla o minimizarla. Esto se puede hacer simplemente haciendo que una clase mida la longitud y anchura de una hoja de papel, o la temperatura en la sala, y luego preguntando cuál es la respuesta más precisa.

Sin embargo, los planes de estudio de ciencias que existen en todo el mundo hoy en día fueron escritos para una era diferente, una en la que la información errónea no podía circular a la velocidad de un “retweet”. La amenaza para la ciencia de esta nueva instalación para difundir información errónea tan fácilmente es similar al desafío planteado por el lanzamiento del Sputnik en 1957. Del mismo modo, necesita una respuesta coordinada similar por parte de los científicos para reconocer su importancia. La forma en que la comunidad científica produce conocimiento confiable es un conocimiento esencial para un extraño competente. Tal omisión de la educación, ya sea formal o informal, no solo falla a nuestros futuros ciudadanos, sino que también falla a la ciencia misma.

Hay al menos cuatro contribuciones que la educación puede hacer para abordar la desinformación científica: adaptar la formación docente; elaborar materiales curriculares; revisar las normas y los planes de estudio; y mejorar la evaluación. El último de ellos es la palanca más poderosa e inmediata. Las evaluaciones pueden ser de alto riesgo tanto para los maestros como para los estudiantes. Por lo tanto, se leen cuidadosamente como una señal importante de la intención del plan de estudios. El Programa para la Evaluación Internacional de Estudiantes (PISA) para 2025 será innovador, ya que evaluará la competencia de los estudiantes de 15 años para “investigar, evaluar y utilizar la información científica para la toma de decisiones y la acción y evaluar su credibilidad, posibles defectos y las implicaciones para las decisiones personales y comunitarias”. Pedir a los estudiantes que identifiquen la naturaleza dudosa de una afirmación científica o la naturaleza seleccionada de los datos representa un cambio gestáltico en la evaluación que comúnmente se centra en reproducir las respuestas correctas. Sin embargo, es fácilmente alcanzable, simplemente no es algo que los examinadores estén acostumbrados a hacer.

El desarrollo de nuevos planes de estudio y materiales ya está en marcha, como el programa sobre Razonamiento Cívico en Línea en la Universidad de Stanford, y los esfuerzos

en Finlandia, Israel y otros lugares. Por ejemplo, los estudiantes pueden usar ejercicios para evaluar las afirmaciones hechas por diferentes sitios web, como co2science.org, que hace muchas afirmaciones engañosas sobre el cambio climático. Usando la “lectura lateral”, los estudiantes encontrarán que este sitio web ha recibido fondos de *ExxonMobil*, brindando la oportunidad de discutir conflictos de intereses en la ciencia. Al revisar la sección “Acerca de nosotros”, los estudiantes encontrarán solo dos miembros del personal en la lista, uno de los cuales fue presidente del “Panel Internacional No Gubernamental sobre el Cambio Climático (NIPCC)”. Investigaciones posteriores muestran que NIPCC ha sido apoyado por el Instituto Heartland, un grupo de presión creado para oponerse a los informes del IPCC. Este ejercicio brindaría oportunidades para discutir lo que constituye una experiencia relevante en ciencia. Además, una búsqueda de cuál es el consenso científico sobre el cambio climático revela que el 99% de los científicos no estarían de acuerdo con las afirmaciones hechas en este sitio web.

En cuanto a los estándares científicos, estos se establecen a nivel nacional o, en sociedades federales como Estados Unidos, Alemania o Canadá, a nivel estatal. El problema es que la mayoría de estos, incluidos los influyentes Estándares de Ciencia de la Próxima Generación, se redactaron hace una década antes de que la actual vorágine de desinformación alimentada por las redes sociales barriera el mundo. En principio, defienden el objetivo de educar a los estudiantes para que sean científicamente alfabetizados, pero comúnmente no definen cómo podría ser tal resultado, o lo que un estudiante podría hacer como resultado de tal educación. Más bien, lo que estos estándares tienden a ofrecer es una ventana al funcionamiento interno de la ciencia. Aunque no hay nada de malo en eso, es inadecuado si los estudiantes se convierten en “forasteros competentes”. Quienes forman parte de los comités que redactan estas normas deben reconocer y abordar estas debilidades. La revisión de los estándares curriculares es responsabilidad de las sociedades y academias científicas, las organizaciones de maestros de ciencias y los educadores de ciencias, todos los cuales deben tomar el relevo y abordar este problema a través de sus estructuras existentes. Sin embargo, lograr tal cambio solo puede ser un objetivo a medio plazo.

La transformación de la formación docente previa al servicio es un objetivo a largo plazo. Primero, no existe un camino profesional uniforme para convertirse en maestro de ciencias K-12, y tampoco hay objetivos comúnmente acordados para la capacitación. En última instancia, la formación docente responde a lo que considera que son las prioridades en los estándares y en las aulas para las que prepara a sus estudiantes. Donde otros lideren, seguirá.

Es hora de que los científicos y educadores científicos den un paso adelante para ayudar a abordar el complejo problema planteado por la plaga de la desinformación. Dado que los estándares educativos definen qué conocimiento cuenta, el objetivo principal debe ser lograr una transformación en los planes de estudio limitados que los estudiantes experimentan actualmente. En términos más generales, significa que todos aquellos dotados con la etiqueta de ser científicos deben aceptar la responsabilidad de explicar por qué los frutos de su trabajo deben ser valorados y fiables.

Jonathan Osborne & Daniel Pimentel. [10.1126/science.abq8093](https://doi.org/10.1126/science.abq8093)



15 VOCES

Nieve

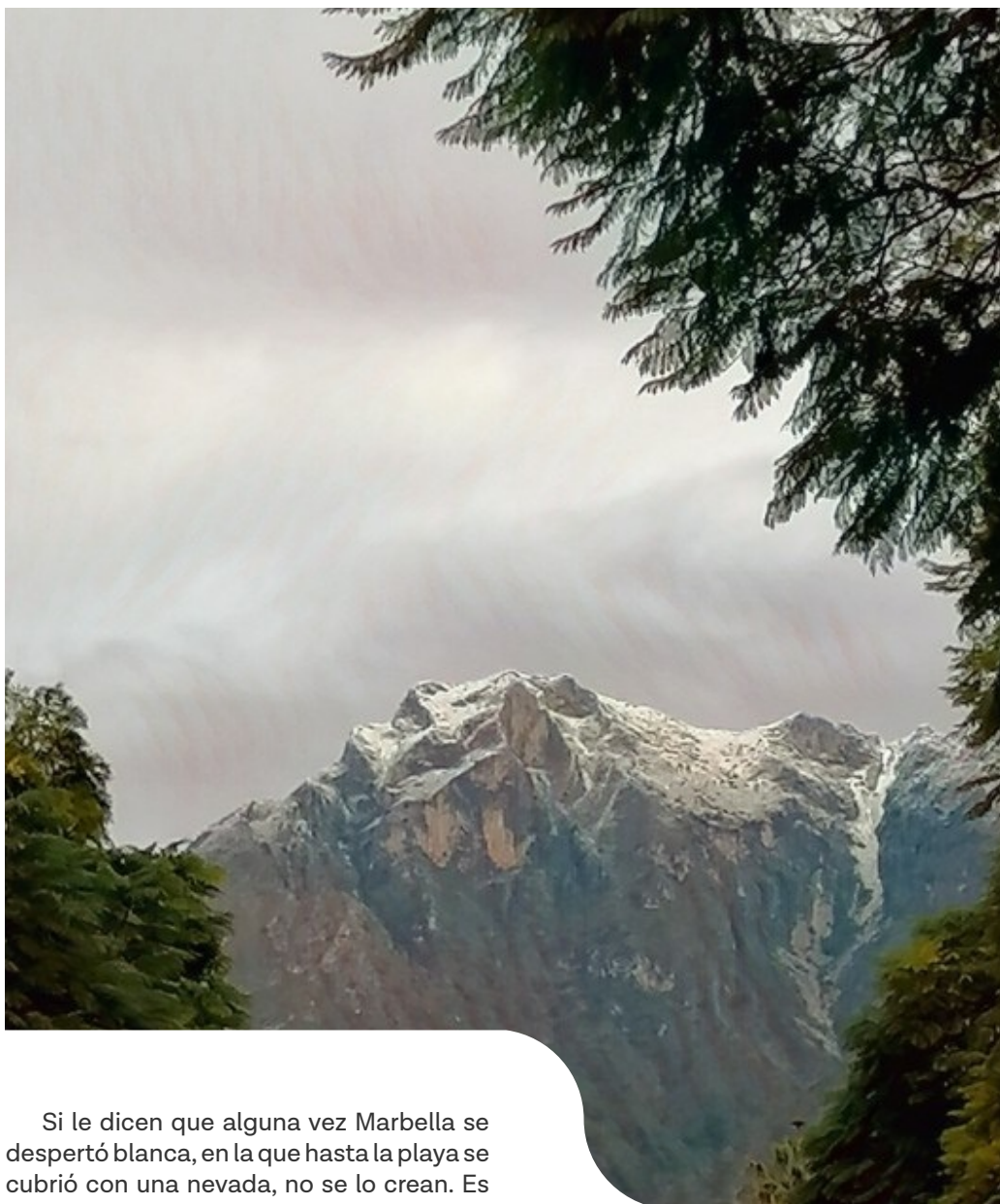
Miguel Nieto



Sierra Blanca ha vuelto a lucir estos días más blanca sin que llegara el tiempo de comuniones. Para esas, como para las bodas, hay que esperar a la primavera. Rara vez habrán visto ustedes a la novia dar el sí, mientras dure, embutida en un abrigo de pieles, o a un marinerito con rosario, misal y escapulario vestido como un inuit. Lo que vulgarmente siempre hemos llamado un esquimal. Ha nevado, sí, y ha hecho un frío de pelar. Sabañones. Deberíamos irnos acostumbrando a estos requiebros meteorológicos porque no hace tanto que nos vimos en una parecida cuando, ¿se acuerdan?, un colosal iglú sepultó Madrid. Aquí, de nuevo, la crestería de sierra Blanca, no sólo Juanar, amaneció con pespuntos de nieve. Apenas una franja de lino a modo de sudario. Siempre dura poco. Después: o llueve, o hace sol o con el cielo raso y gélido se desvanece. El *viruji* no da para mantener por mucho tiempo el contorno polar. La sierra como frontera. El exotismo queda de montes para arriba.

Porque para la gente del sur del Sur, la nieve es un fenómeno exótico; un suceso culturalmente ajeno y transgresor. Y por tanto fascinante. Si preguntan a algún abuelo venerable, le dirá que, pese a las excursiones del IMSERSO, son muchos los que no pisaron nunca nieve. Ni virgen, ni mancillada. A alguien de Gredos le sonará inverosímil, como a nosotros nos lo parece que todavía haya quien no se haya mojado los pies en la mar. Esa mar oceánica que otros llaman el mar. Plutón se cabrea pero nos toca de refilón. Queda al otro lado, al trasponer, donde la sierra y el parque toman su nombre. Allí –de eso sí que saben nuestros viejos– hay neveros que antaño surtían de frío las despensas. Los neveros son pozos profundos en los que se acumulaba y apisonaba la nieve. Cuando llegaba el verano, los arrieros bajaban el hielo a la Costa para, sobre todo, conservar el pescado. También las carnes, pero menos. No en van, igual se han dado cuenta, en los pueblos costeros se llama nevera a ese mueble con juntas de caucho y manivela donde se conservaba la nieve antes de Edison. Y no frigorífico, que es otro artilugio que no hace nieve sino cubitos de hielo, una modernidad de no hace tanto. Cuando aprendimos a decir electrodomésticos, el frigorífico era uno de los más celebrados.





Si le dicen que alguna vez Marbella se despertó blanca, en la que hasta la playa se cubrió con una nevada, no se lo crean. Es 'mentira, cochina, podría'. Violentemente falso, que dicen los zorros plateados, los del Ártico, que de eso saben. Lo más exótico que pudo pisar la cartagenera morena por las playas de Marbella fueron granizos. Alguna vez grandes como bolas de petanca, sí, pero granizos de tormenta que se deshacían como cubitos de hielo en un consomé. En estos días ha caído una buena, la festejada treta para excursionar a la otra parte de la sierra donde hay nieve a espuertas y pinsapos glassé. Aunque, para ser estrictos, en la sierra de las Nieves, en la serranía de Ronda, no nieva de verdad hasta que cae en la capital. En Ronda. Contadas imágenes hay de albero encalado en la plaza de toros. Uno de esos años, allá por los ochenta del pasado siglo, fue tal el portento que se cortaron las carreteras y ni los mulos se atrevían por las trochas. No se confundan, aquí la celebración de la nieve era la de los ancianos que la veían por primera vez

en Juanar y no la de los niños poniendo zanahorias a los muñecos en el olivar. Nos encandila pero poca tenemos. Rara vez se nos aparece. La nieve, ese agua mutante cuya expresión más poética quizá sea la del aguanieve: esa nieve asustadiza que no se sabe si ha llegado antes de que ya se tenga que ir, o que se ha ido sin llegar. También nos ha abandonado y cedió paso al frío puro y duro. La nieve: al trasponer, al otro lado de la muralla protectora. Nuestra línea de cielo retoma, pasada la anomalía, su blanco quebrado. Un suspiro de nieve nos vino a los ribereños. Por poco tiempo, como siempre. La sierra Blanca, pero de caliza. ¿Marbella nevada? ¿Frío? ¿Abrigos, aquí? No me insultes, que en Marbella nunca nos los hemos puesto. Nos enfundamos otras cosas, pero abrigos... Anda, date una vuelta por Parauta que queda cerca.

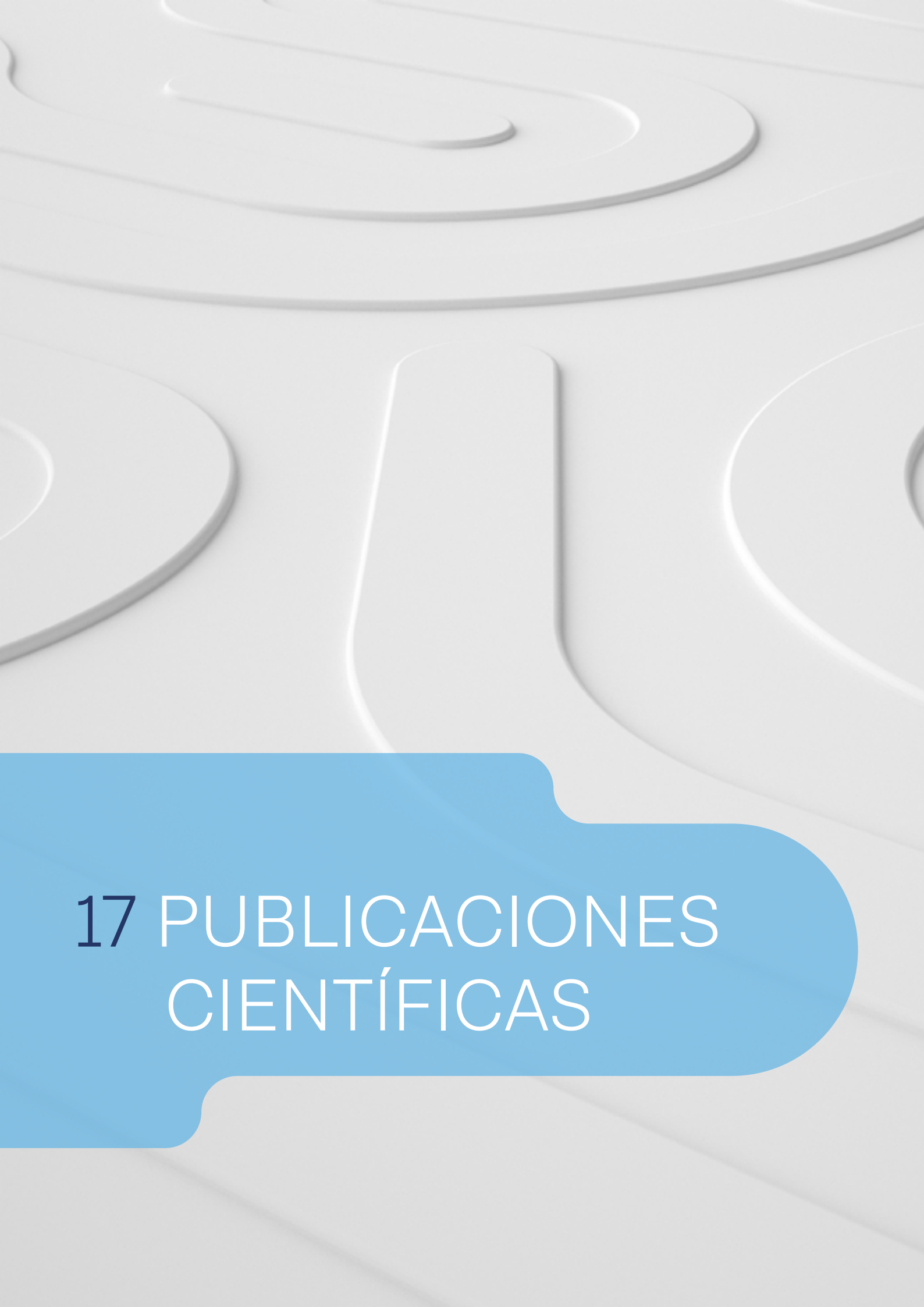
16 NOMBRAMIENTOS

Dr. Miguel Pérez de Juan.

Departamento de Cardiología.

• • • • •

El Dr. Miguel Pérez de Juan se incorpora a EuroEspes Health como Director del Departamento de Cardiología. El Dr. de Juan es Licenciado en Medicina y Cirugía y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago Compostela, Especialista en Cardiología por la Universidad Autónoma de México y por el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» de México. Estuvo adscrito al Servicio de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología de México y al Laboratorio de Ecocardiografía del *Methodist Hospital* de Houston. Es Especialista en Electrofisiología Clínica, Diagnóstica y Terapéutica por la Universidad Complutense de Madrid y el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Especialista en Hipertensión Arterial por la Sociedad Europea de Hipertensión, Experto en Ecocardiografía Avanzada, Responsable y Profesor de la Cátedra Astra-Zeneca de la Universidad de Santiago de Compostela, y Máster en Diagnóstico por Imagen en enfermedades cardiovasculares por la Universidad de Alicante. En su actividad profesional fue Médico Adjunto de Cardiología del Hospital Santa María Madre de Ourense, Jefe de Sección por concurso-oposición del Hospital Santa María Madre de Ourense, Jefe de Servicio de Cardiología de H.S.M. Madre de Ourense, y actualmente preside la Fundación Gallega del Corazón, es Presidente de la Academia Médico-Quirúrgica de Ourense, Presidente de la Comisión de Docencia del Hospital Santa María Madre, Vicepresidente del Colegio Oficial de Médicos, y Vicepresidente de la Fundación Gallega del Corazón. Ha participado en más de 180 Cursos de Formación, ha dirigido 35 Cursos de Formación, ha presentado 110 Ponencias en Congresos, tiene más de 50 Publicaciones en revistas Nacionales y Extranjeras, ha impartido 350 Conferencias y ha dirigido diversos programas de doctorado.



17 PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Cacabelos R.

What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI:10.1080/17460441.2022.2033724 (2022).
<https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2033724>.

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 Dec;16(12):1415-1440. doi: 10.1080/17460441.2021.1960502. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34330186.

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 Aug;82(5):695-706. doi: 10.1002/ddr.21784. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33458869.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebril L, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Naidoo V, Carril JC.

Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. Med Res Rev. 2021 Sep;41(5):2841-2886. doi: 10.1002/med.21838. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106485.

Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC.

Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. Int J Mol Sci. 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

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.
<https://doi.org/10.3390/life120030460>.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, Cacabelos R.

Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2021 Dec 21;23(1):13. doi: 10.3390/ijms23010013. PMID: 35008438; PMCID: PMC8745005.

Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R.

AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. Life (Basel). 2022 Jan 10;12(1):97. doi: 10.3390/life12010097. PMID: 35054489; PMCID: PMC8780983.

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.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052446>.

Guerra J , Naidoo V, Cacabelos R.

Neurogenic dysphagia: current pharmacogenomic perspectives. J Transl Genet Genom 2022;6:304-21 DOI: 10.20517/jtgg.2022.08.

Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R.

Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders. Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5> (2022).

Cacabelos R.

Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed). Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC.

Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

Cacabelos R.

Preface. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2022; 22:1.

Cacabelos R.

Preface. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:1.

Cacabelos R.

Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:3-6.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R.

Nosutrophine: An epinutraceutical bioproduct with effects on DNA methylation, histone acetylation and sirtuin expression in Alzheimer's disease. Pharmaceutics 2022, 14, 2447. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112447>.

Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñiz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V.

Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. Pharmacogenomics 10.2217/pgs-2022-0137, 2023.

Carrera, I., Corzo, L., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, R. (2023).

Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. International Journal of Medical Sciences, 20(3), 292-306.

<https://doi.org/10.7150/ijms.80727>.

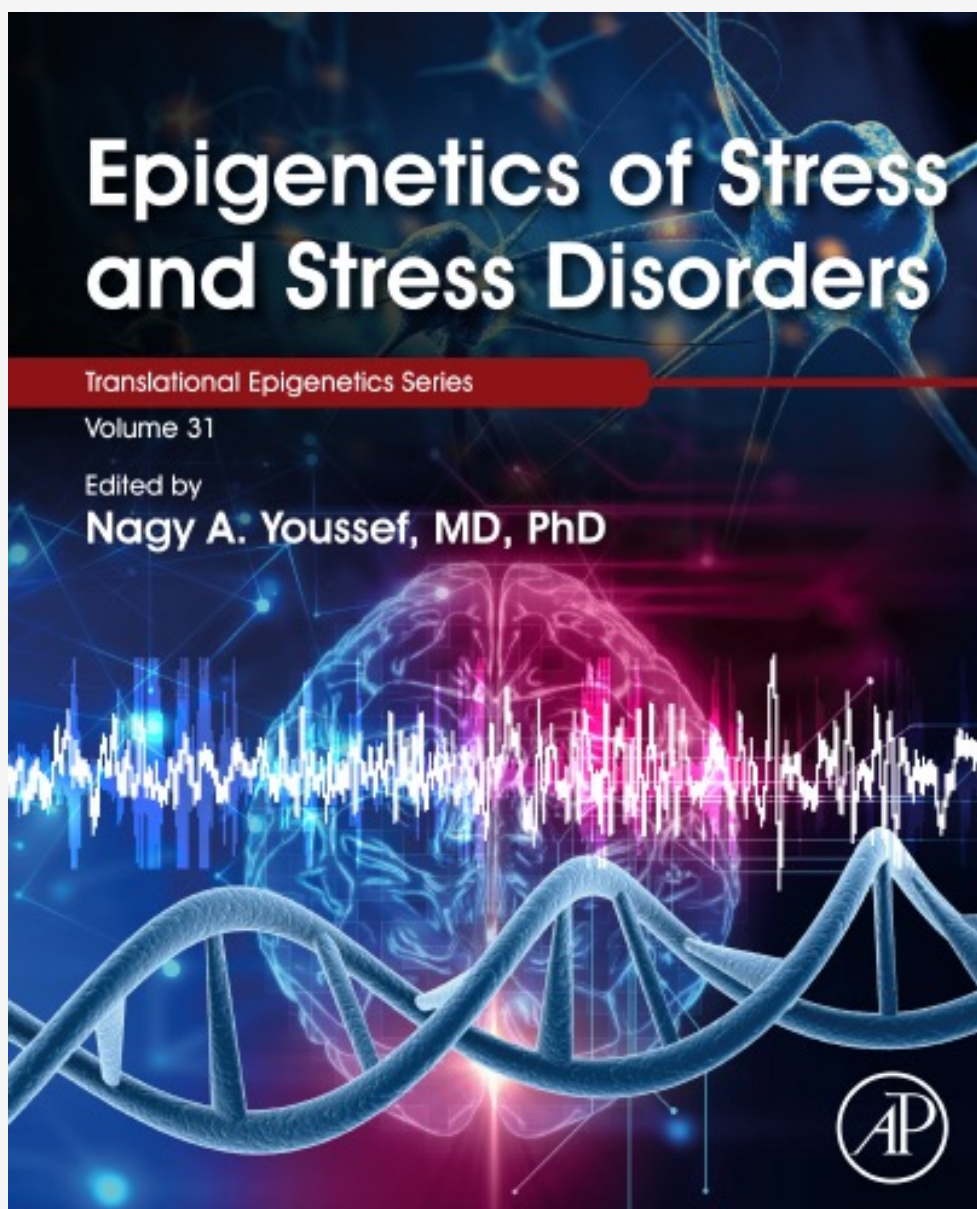
Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carrera, I.; Corzo, L.; Cacabelos, R.

Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. Pharmaceutics 2023, 16, 216. <https://doi.org/10.3390/ph16020216>.

Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Corzo, L.; Pego, R.; Seoane, S.; Rodríguez, S.; Alcaraz, M.; Muñiz, A.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R.

DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders.

Genes 2023, 14, 365. <https://doi.org/10.3390/genes14020365>.



Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R.

Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders.

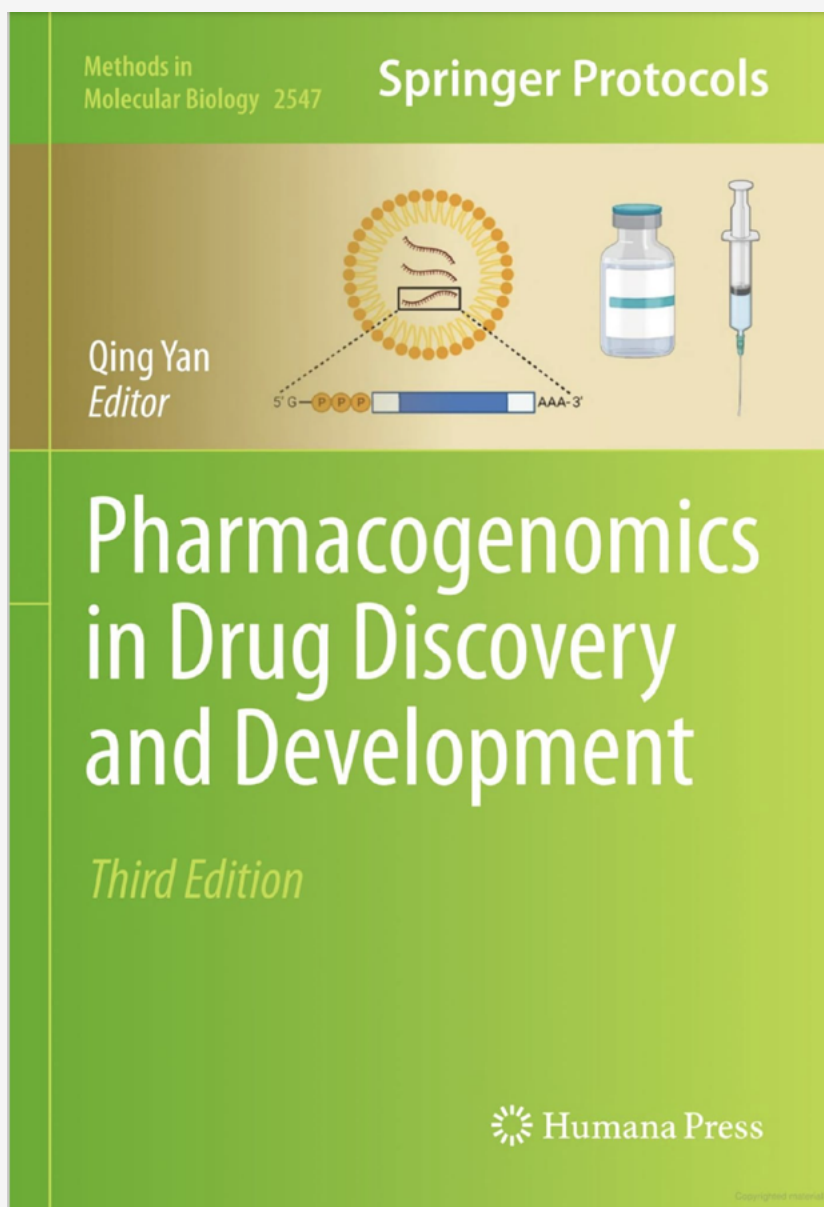
Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5> (2022).



Cacabelos R.

Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed). Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).



Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC.

Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022). Youssef NA (Ed). Chapter

Article

Nosustrophine: An Epinutraceutical Bioproduct with Effects on DNA Methylation, Histone Acetylation and Sirtuin Expression in Alzheimer's Disease

Olaia Martínez-Iglesias ^{*,†}, Vinograd Naidoo [†], Iván Carrera, Lola Corzo and Ramón Cacabelos

EuroEspes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Bergondo, Corunna, Spain

* Correspondence: epigenetica@euroespes.com

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia, causes irreversible memory loss and cognitive deficits. Current AD drugs do not significantly improve cognitive function or cure the disease. Novel bioproducts are promising options for treating a variety of diseases, including neurodegenerative disorders. Targeting the epigenetic apparatus with bioactive compounds (epidrugs) may aid AD prevention treatment. The aims of this study were to determine the composition of a porcine brain-derived extract Nosustrophine, and whether treating young and older trigenic AD mice produced targeted epigenetic and neuroprotective effects against neurodegeneration. Nosustrophine regulated AD-related *APOE* and *PSEN2* gene expression in young and older APP/BIN1/COPS5 mice, inflammation-related (*NOS3* and *COX-2*) gene expression in 3–4-month-old mice only, global (5mC)- and de novo DNA methylation (*DNMT3a*), *HDAC3* expression and *HDAC* activity in 3–4-month-old mice; and *SIRT1* expression and acetylated histone H3 protein levels in 8–9-month-old mice. Mass spectrometric analysis of Nosustrophine extracts revealed the presence of adenosylhomocysteinase, an enzyme implicated in DNA methylation, and nicotinamide phosphoribosyltransferase, which produces the NAD⁺ precursor, enhancing *SIRT1* activity. Our findings show that Nosustrophine exerts substantial epigenetic effects against AD-related neurodegeneration and establishes Nosustrophine as a novel nutraceutical bioproduct with epigenetic properties (epinutraceutical) that may be therapeutically effective for prevention and early treatment for AD-related neurodegeneration.

Keywords: Alzheimer's disease; DNA methylation; epinutraceutical; *HDAC*; *PSEN2*; Sirtuin; 3xTg-AD

Citation: Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Carrera, I.; Corzo, L.; Cacabelos, R. Nosustrophine: An Epinutraceutical Bioproduct with Effects on DNA Methylation, Histone Acetylation and Sirtuin Expression in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2447. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112447>

Academic Editor: Xiaoyong Wang



Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease

Ramón Cacabelos^{*1}, Juan C Carril², Lola Corzo³, Rocío Pego⁴, Natalia Cacabelos⁵, Margarita Alcaraz⁶, Adriana Muñoz⁶, Olaia Martínez-Iglesias⁷ & Vinograd Naidoo⁸

¹Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

²Department of Genomics & Pharmacogenomics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

³Department of Medical Biochemistry, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁴Department of Neuropsychology, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁵Department of Medical Documentation, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁶Department of Nursing, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁷Department of Medical Epigenetics, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

⁸Department of Basic Neuroscience, International Center of Neuroscience & Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, 15165, Spain

*Author for correspondence: Tel.: +34 981 780 505; rcacabelos@euroespes.com

Anxiety and depression coexist with cognitive impairment in Alzheimer's disease along with other concomitant disorders (>60%), which require multipurpose treatments. Polypharmaceutical regimens cause drug–drug interactions and adverse drug reactions, potentially avoidable in number and severity with the implementation of pharmacogenetic procedures. The accumulation of defective variants (>30 genes per patient in more than 50% of cases) in pharmagenes (pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter, pleiotropic) influences the therapeutic response to antimentia, antidepressant and anxiolytic drugs in polyvalent regimens. *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *COMT*, *MAOB*, *CHAT*, *GSTP1*, *NAT2*, *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *ADRA2A*, *ADRB2*, *BCHE*, *GABRA1*, *HMGCR*, *HTR2C*, *IFNL3*, *NBEA*, *UGT1A1*, *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *MTHFR* and *OPRM1* variants affect anxiety and depression in Alzheimer's disease.

Research Paper

Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model

Iván Carrera[✉], Lola Corzo, Vinogran Naidoo, Olaia Martínez-Iglesias, Ramón Cacabelos

EuroEspes Biomedical Research Center, Institute of Medical Science and Genomic Medicine, 15165-Bergondo, Corunna, Spain.

✉ Corresponding author: E-mail: biotecnologiasalud@euroespes.com.

© The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2022.11.10; Accepted: 2023.01.12; Published: 2023.01.22

Abstract

Obesity is a major health challenge worldwide, with implications for diabetes, hypertension and cardiovascular disease (CVD). Regular consumption of dark-meat fish is linked to a lower incidence of CVD and associated metabolic disorders due to the presence of long-chain omega-3 fatty acid ethyl esters in fish oils. The aim of the present study was to determine whether a marine compound like a sardine lipoprotein extract (RCI-1502), regulates fat accumulation in the heart of a high-fat diet-induced (HFD) mouse model of obesity. To investigate its effects in the heart and liver, we conducted a randomized, 12-week placebo-controlled study in which we analyzed the expression of vascular inflammation markers, obesity biochemical patterns and related CVD pathologies. Male HFD-fed mice treated with a RCI-1502-supplemented diet showed reduced body weight, abdominal fat tissue and pericardial fat pad mass density without systemic toxicity. RCI-1502 significantly reduced triacylglyceride, low-density lipoprotein and total-cholesterol concentrations in serum, but increased HDL-cholesterol levels. Our data show that RCI-1502 is beneficial for reducing obesity associated with a long-term HFD, possibly by exerting a protective effect on lipidic homeostasis, indicated also by histopathological analysis. These results collectively indicate that RCI-1502 acts as a cardiovascular therapeutic nutraceutical agent, which modulates fat-induced inflammation and improves metabolic health.



Review

Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders

Olaia Martínez-Iglesias^{*}, Vinogran Naidoo, Iván Carrera, Lola Corzo and Ramón Cacabelos[✉]

EuroEspes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Bergondo, Corunna, Spain

^{*} Correspondence: epigenetica@euroespes.com

Abstract: Neurodegenerative disorders (NDDs) are major health issues in Western countries. Despite significant efforts, no effective therapeutics for NDDs exist. Several drugs that target epigenetic mechanisms (epidrugs) have been recently developed for the treatment of NDDs, and several of these are currently being tested in clinical trials. Furthermore, various bioproducts have shown important biological effects for the potential prevention and treatment of these disorders. Here, we review the use of natural products as epidrugs to treat NDDs in order to explore the epigenetic effects and benefits of functional foods and natural bioproducts on neurodegeneration.

Keywords: epigenetics; neurodegeneration; epinutraceuticals; DNA methylation; histone modifications; miRNAs

Article

DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders

Olaia Martínez-Iglesias *, Vinogran Naidoo, Lola Corzo, Rocío Pego, Silvia Seoane, Susana Rodríguez, Margarita Alcaraz, Adriana Muñoz, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos

EuroEspes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Bergondo, Corunna, Spain

* Correspondence: epigenetica@euroespes.com

Abstract: DNA methylation remains an under-recognized diagnostic biomarker for several diseases, including neurodegenerative disorders. In this study, we examined differences in global DNA methylation (5mC) levels in serum samples from patients during the initial- and the follow-up visits. Each patient underwent a blood analysis and neuropsychological assessments. The analysis of 5mC levels revealed two categories of patients; Group A who, during the follow-up, had increased 5mC levels, and Group B who had decreased 5mC levels. Patients with low Fe-, folate-, and vitamin B12-levels during the initial visit showed increased levels of 5mC after treatment when assessed during the follow-up. During the follow-up, 5mC levels in Group A patients increased after treatment for hypovitaminosis with the nutraceutical compounds Animon Complex and MineraXin Plus. 5mC levels were maintained during the follow-up in Group A patients treated for neurological disorders with the bioproducts AtreMoline and NeoBrainine. There was a positive correlation between 5mC levels and MMSE scores, and an inverse correlation between 5mC and ADAS-Cog scores. This expected correlation was observed in Group A patients only. Our study appears to indicate that 5mC has a diagnostic value as a biomarker across different pathologies.

Keywords: DNA methylation; folic acid; vitamin B12; psychometric testing; biomarker

Citation: Martínez-Iglesias, O.; Naidoo, V.; Corzo, L.; Pego, R.; Seoane, S.; Rodríguez, S.; Alcaraz, M.; Muñoz, A.; Cacabelos, N.; Cacabelos, R. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes* **2023**, *14*, 365. <https://doi.org/10.3390/genes14020365>



International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

**International Journal of
Molecular Sciences has a
new 2021 Impact Factor!**

Impact Factor
6.208

www.mdpi.com/journal/Ijms



International Journal of
Molecular Sciences

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
6.208

Indexed in:
PubMed

Genomics of Brain Disorders 4.0

Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
15 December 2022

Special Issue

mdpi.com/si/117935

Invitation to submit



life

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT
FACTOR
3.817

Covered in:
PubMed

New Trends in Pharmaceutical Science

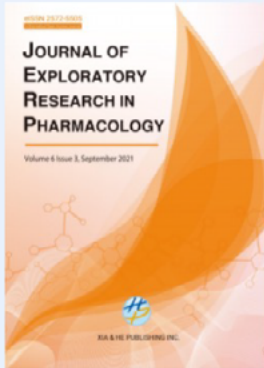
Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
26 August 2022

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



**JOURNAL OF
EXPLORATORY
RESEARCH IN
PHARMACOLOGY**

Volume 6 Issue 3, September 2021

Editors-in-Chief :

Prof. Ramón Cacabelos
International Center of Neuroscience and Genomic
Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center
Corunna, Spain

Prof. Ben J. Gu
The Florey Institute of Neuroscience & Mental Health
Parkville, Australia

eISSN: 2572-5505



17 SECCIÓN PROMOCIONAL



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

.....

EuroEspes-Health

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

📞 +34-981-780505

✉️ info@euroespes.com

💻 www.euroespes.com





EuroEspes-Health Madrid

 C/ Almagro, 34. 28010-Madrid.

 900 922 300

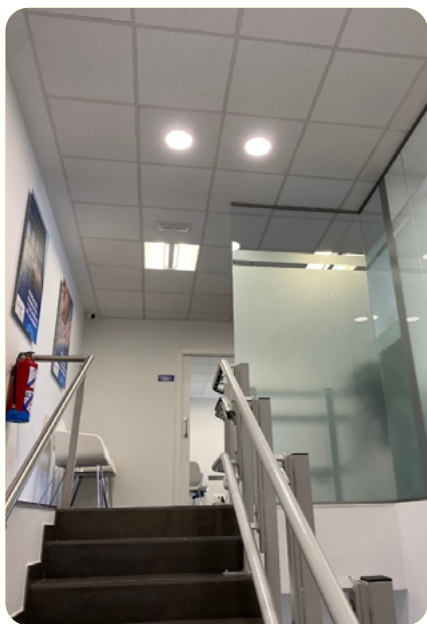
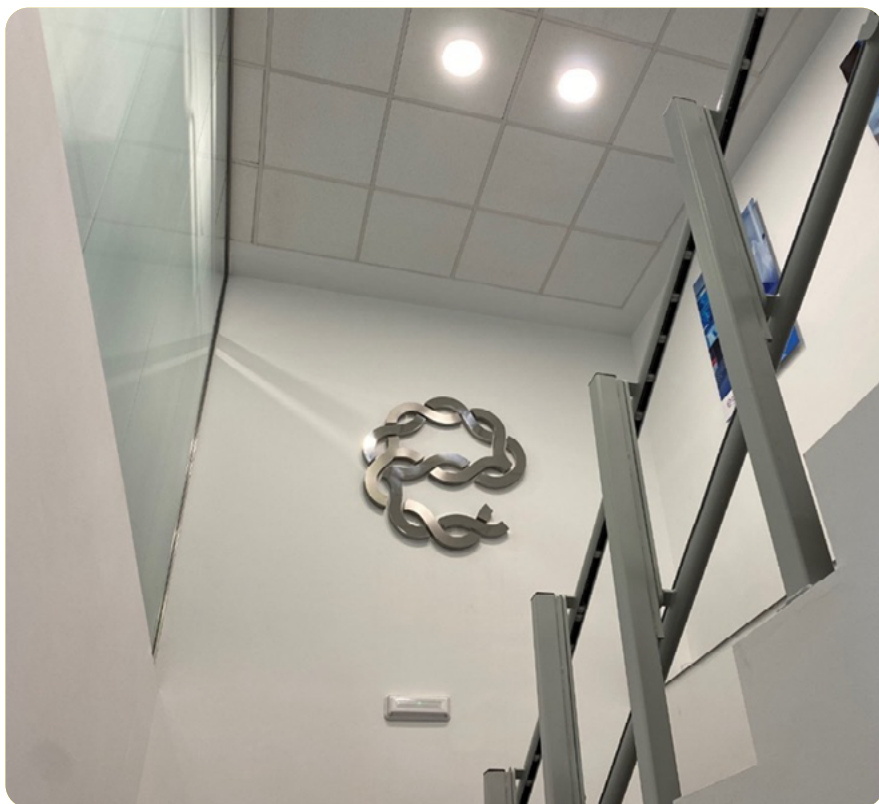
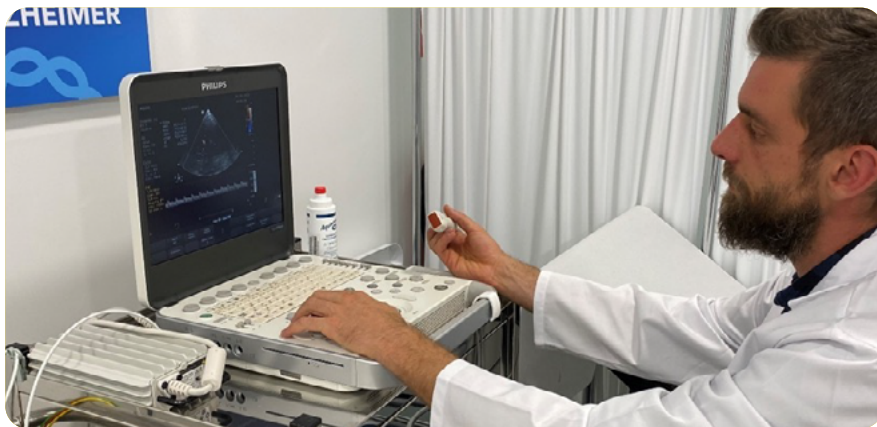
 madrid@euroespes.com

 www.euroespes.com









Actividad académica.



Cátedra de Medicina Genómica
Universidad Continental

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Catedrático de Medicina Genómica



Boletín Médico EuroEspes Health

2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19

2022

ENERO - N°20

FEBRERO - N°21

MARZO - N°22

ABRIL - N°23

MAYO - N°24

JUNIO - N°25

JULIO - N°26

AGOSTO - N°27

SEPTIEMBRE - N°28

OCTUBRE - N°29

NOVIEMBRE - N°30

DICIEMBRE - N°31

2023

ENERO - N°32

Mylogy.



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

euroespes health

MYLOGY
Smart Pharmacogenetics

QR code: www.mylogygenomics.com

euroespes health

**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**



**SU IDENTIDAD
FARMACOGENÉTICA EN UNA
PLATAFORMA DIGITAL
INTELIGENTE.**

MYLOGY
Smart Pharmacogenetics

QR code: www.mylogygenomics.com

euroespes health

**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**

MYLOGY

euroespes health

**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**



Perfil Farmacogenético

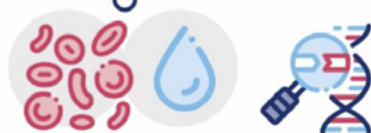
“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.

Ramón Cacabelos

Perfil Farmacogenómico.



El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.



SANGRE O SALIVA

A partir de una muestra de sangre o saliva obtenemos un perfil personalizado que determina qué fármacos podemos tomar, cuáles evitar y en qué dosis son más eficaces para cada individuo.



ANÁLISIS GENÉTICO



PERFIL FARMACOGENÓMICO

El Perfil Farmacogenómico de EuroEspes analiza 60 farmacogenes que explican la respuesta a más de 1.200 fármacos, incluyendo todos los de uso común más frecuente.



RECIÉN NACIDO

Evitar el riesgo de reacciones adversas desde el primer minuto de vida



PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos



VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

El Perfil Farmacogenómico detecta qué fármacos debe evitar para no sufrir reacciones tóxicas o efectos adversos y para cuales su médico debe realizar un ajuste de dosis personalizado.

SISTEMA NERVIOSO



- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
- Antiparkinsonianos
- Antidemencia
- Psicoestimulantes
- Antiepilepticos

CARDIOLOGÍA



- Antihipertensivos
- Antiarrítmicos
- Antitrombóticos
- Inhibidores bomba de protones
- Betabloqueantes
- Bloqueantes canal de calcio
- Sistema renina - angiotensina
- Modificadores de lípidos

TRAUMATOLOGÍA



- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA



- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES



- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma

**Centro Internacional
de Neurociencias y Medicina Genómica**

Santa Marta de Babío, S/N
15165 Bergondo, A Coruña (España)

T. (+34) 981.780.505
F. (+34) 981.780.511

info@euroespes.com
www.euroespes.com



PgenP

Perfil Genómico Personal

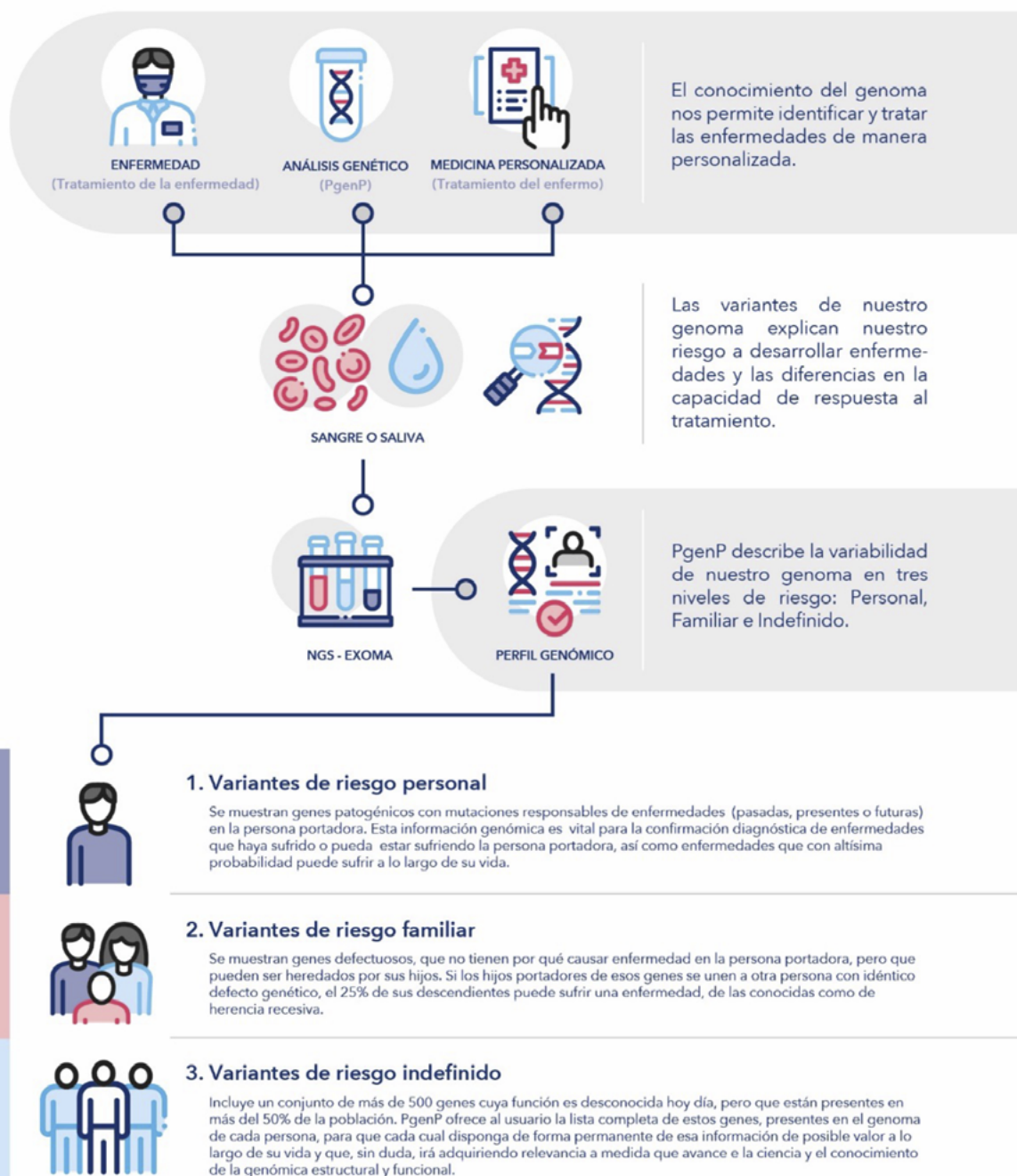
Genómica y Farmacogenómica



**euroespes
health**

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

Perfil Genómico Personal PgenP.



Productos Nutracéuticos de Ebiotec.



LÍNEA MARINA



**Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.**



**Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.**



**Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.**



**Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.**



Regulador del crecimiento celular.



LÍNEA HÍBRIDA



Para el funcionamiento normal del sistema nervioso y para un rendimiento intelectual normal.



**Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.**



Potencia y satisfacción.



Hepatoprotector.



LÍNEA VEGETAL



Con Vitamina E natural que protege a las células frente al daño oxidativo.

**Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.**

Ebiotec

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

.....

Editor

Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción

Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica

Dr. Vinogran Naidoo, Dr. Juan C. Carril

Fotocomposición y Diseño

Trazada Internet Marketing

EuroEspes-Health



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



+34-981-780505

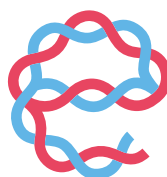


comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com



www.euroespes.com



euroespes
health

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica