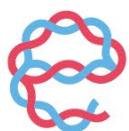


euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 46 - Enero 2025



euroespes
health

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

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

Contenidos

Editorial Enero

Oportunidad

Brevialia

25 años de progreso en ciencias farmacéuticas
Proyecciones de Salud en Norteamérica
Disparidades en bienestar por raza y etnia, edad, sexo y ubicación en Estados Unidos
Inteligencia Artificial con Conciencia
Superinteligencia Artificial
Andrew V. Schally: el premio Nobel que transformó las terapias contra el cáncer con su investigación sobre las hormonas cerebrales
Los cruces de Neandertales y Sapiens
Los experimentos fuera del laboratorio conllevan nuevas responsabilidades
El ARN no codificante controla la expresión de un gen implicado en conductas inducidas por drogas y estrés
Una red neuronal con un sistema de selección basado en proteínas sintéticas controla las decisiones sobre el destino celular
Análisis transcripcional espacial de todo el cerebro con resolución celular
El circuito interhemisférico amígdala-accumbens codifica valencias negativas
Las sacudidas del perro mojado y la vía espinoparabranchial
La movilización y multiplicación del ADN autólogo aceleran el descubrimiento de productos naturales a partir de bacterias
La selección sexual promueve el aislamiento reproductivo en las golondrinas comunes

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Brecha diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer
Inmunoterapia pasiva anti-amiloide β en la enfermedad de Alzheimer
División de opiniones sobre el Lecanemab
Cronología de la enfermedad de Alzheimer sintomática en personas con síndrome de Down
El estigma de la demencia

Enfermedad de Parkinson

Genética de la enfermedad de Parkinson a nivel mundial

Esclerosis Múltiple

Terapia cognitivo-conductual, modafinilo y terapia combinada para tratamiento de la fatiga en la esclerosis múltiple
Evobrutinib en esclerosis múltiple recurrente

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica causada por variantes de *SOD1*
Memantina y trazodona en enfermedad de motoneurona
Fasudil en la esclerosis lateral amiotrófica

Depresión

La disbiosis de la microbiota intestinal promueve el deterioro cognitivo a través del metabolismo de los ácidos biliares en el trastorno depresivo mayor
Asociaciones aberrantes entre fluctuaciones neuronales en estado de reposo y actividad inducida por la memoria de trabajo en el trastorno depresivo mayor

Esquizofrenia

Clozapina en la esquizofrenia resistente
Aumento de GDF-15 en pacientes con esquizofrenia
Neuropéptidos periféricos en pacientes con esquizofrenia crónica

Trastornos de Adicción

Los Nitazenos son peores que los Fentanilos

Trastorno del Sueño

El sueño NREM mejora el rendimiento conductual al desincronizar los circuitos corticales
Neuropatología post-mortem del trastorno de conducta del sueño idiopático de movimientos oculares rápidos

Trastornos del Neurodesarrollo

¿Podrían las drogas psicodélicas mejorar la salud mental de las personas autistas?

Epilepsia

Diagnóstico y tratamiento del status epiléptico

Trastornos Cerebrovasculares

Ácido acetilsalicílico después de la cirugía para hemorragia intracerebral espontánea

Terapia endovascular para la oclusión vertebrobasilar aguda

Medicina integrativa para el tratamiento del accidente cerebrovascular

Medicina tradicional china FYTF-919 (prescripción oral de Zhongfeng Xingnao) para el tratamiento de la hemorragia intracerebral aguda

Catéteres guía con balón para trombectomía endovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo debido a oclusión de grandes vasos

Reconsideración de la prouroquinasa para el ictus isquémico agudo

Prouroquinasa humana recombinante intravenosa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo

Psiconeurofarmacología

Aislamiento de neuronas sensibles a psicodélicos que subyacen a estados conductuales ansiolíticos

Cáncer

Reversión de la resistencia a la inmunoterapia contra el cáncer con anticuerpos dirigidos a la proteína GDF-15

Modulación de la inmunidad tumoral por macrófagos

Pembrolizumab, radioterapia y cirugía frente a radioterapia y cirugía para el sarcoma de tejidos blandos de las extremidades

Glofitamab más gemcitabina y oxaliplatino (GemOx) *versus* rituximab-GemOx para el linfoma difuso de células B grandes

Cáncer de esófago

Enfermedades Cardiovasculares

Shock cardiogénico

Implantación de válvula aórtica transcáteter e intervención coronaria percutánea en pacientes con estenosis valvular aórtica y enfermedad coronaria

Paro cardíaco súbito y muerte en deportistas

Enfermedades Metabólicas

Tendencias mundiales en la prevalencia y el tratamiento de la diabetes de 1990 a 2022

El ayuno intermitente reduce peso, aumenta la esperanza de vida y te hace calvo

Fármacos para la dislipidemia

La crisis de obesidad en Estados Unidos

El raquitismo en perspectiva

Enfermedades Infecciosas

Genética y trastornos psiquiátricos asociados a COVID-19

Caída de la Hidroxicloroquina y retracción de datos reportados

Un aislado humano del virus de influenza aviar H5N1 bovino es transmisible y letal en modelos animales

El ARN celular interactúa con la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial

SIDA: Triunfos y Amenazas

Genómica

Acceso a las Pruebas Genéticas 30 años después del primer test de *BRCA1*

La edición genética con CRISPR progresa

Aprendiendo el lenguaje del ADN: Un modelo de base genómica permite en general el modelado, la predicción y el diseño de secuencias

Podemos adelantarnos artificialmente a la evolución con tasas de mutación millones de veces superiores a la genómica natural

Terapia Génica

Terapia génica hematopoyética de pacientes con anemia de Fanconi

Terapia génica con betibeglogene autotemcel en pacientes con β -talasemia

La transligación de ARNm activado por ribozima permite la administración de grandes cantidades de genes para tratar las distrofias musculares

Farmacogenómica

Variantes polimórficas en la farmacogenética de metformina

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

TMEM158, como marcador de ARNm libre de células plasmáticas, promueve la proliferación y la resistencia a la doxorubicina en el cáncer de ovario

Epigenética

El código de histonas impulsado por nutrientes determina el destino de las células T CD8⁺ agotadas
Base estructural de la trimetilación de H3K36 por SETD2 durante la transcripción de la cromatina
Un microARN es el gen efector de un *locus* evolutivo clásico
Los retrotransposones se cooptan para activar las células madre hematopoyéticas y la eritropoyesis

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Las aferencias vagales hepáticas transmiten señales dependientes del reloj para regular la ingesta circadiana de alimentos
Identificación de interacciones entre células presentadoras de antígenos y células T que impulsan las respuestas inmunitarias a los alimentos
Una base genética bacteriana conservada para la especificidad del huésped comensal
Enfoques genéticos químicos para analizar los mecanismos de la microbiota en la salud y la enfermedad

Miscelánea Médica

El sistema inmune de la piel
Ferroptosis: peligros y promesas
El dilema de la cloramina: Un misterio de décadas sobre la desinfección del agua potable termina con una sorpresa potencialmente tóxica
Un interruptor metabólico de glutamina favorece la eritropoyesis
Pancreatitis crónica
Guselkumab en pacientes con colitis ulcerosa
Mirikizumab en pacientes con enfermedad de Crohn
Progreso hacia metas globales de nutrición de 2030 y pronósticos hasta 2050
Disparidades en la esperanza de vida en los Estados Unidos
La carga de enfermedades, lesiones y factores de riesgo por Estado en los EE. UU., 1990-2021
Hacer que las terapias con células T CAR sean más asequibles
Carga de mortalidad mundial, regional y nacional atribuible a la contaminación del aire por incendios de paisajes
Impacto de la legislación sobre muerte asistida en la conducta y decisiones de los médicos
La epidemia social de la muerte en soledad en Japón
Inversiones tempranas para la salud y el desarrollo de los niños
Mortinatos a nivel mundial, regional y nacional a las 20 semanas de gestación o más en 204 países y territorios, 1990-2021

Aging

¿Por qué comer menos retrasa el envejecimiento?
Las neuronas envejecidas no registran la necesidad de energía

Seminario

Seminarios de Epigenética – 5 Epigenética del Desarrollo Cerebral. *Ramón Cacabelos*

Voces

Lotes de bondad. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes
health



Editorial

Oportunidad

Decía **Francis Bacon** que “un hombre sabio creará más oportunidades de las que encuentra”. Puede que no haga falta ser sabio para detectar la oportunidad. Unas veces será el azar, otras el olfato y otras la experiencia, o simplemente estar atento a lo que pasa a tu alrededor y prestar atención a lo que merece la pena. Hay personas que nacen con ese don. Otras no lo alcanzarán jamás.

Sófocles declaraba que “la oportunidad tiene poder sobre todas las cosas y es el mejor capitán de todo esfuerzo”. Alguien dijo una vez que “la oportunidad es tan escasa como el oxígeno; los hombres simplemente la respiran y no lo saben”. En el *Fedro* de **Platón**, escrito después de *La República*, el filósofo griego refiere que “la oportunidad tiene pelo por delante pero es calva por detrás”. En la obra de **Courtney Whitney**, *MacArthur: His Rendezvous with History* (1955), se atribuye a **Douglas MacArthur** el dicho: “No hay seguridad en esta tierra: sólo hay oportunidades”; y **Diógenes Laertius**, en *Lives and Opinions of Eminent Philosophers* (s. III, a.C.), pone en boca de **Pittacus (Pítaco de Mitilene, s.VII, a.C.)**, un antiguo general militar de Mitilene y uno de los Siete Sabios de Grecia, la concisa frase: “Conoce tu oportunidad”. Quizá en eso radique la sabiduría: conocer tu momento; pensar lo correcto; saber cuándo debes actuar; tener la autodisciplina de hacer algo o inhibirte; decir lo que procede y callar lo inconveniente; liderar o esconderte; defender o apedrear; apoyarte o empujar... “Para ser un gran hombre es necesario aprovechar todas las oportunidades”, decía **Françoise de la Rochefoucauld**; y para **Bayard Taylor** “las oportunidades son raras y un hombre sabio nunca las dejará pasar”.

La oportunidad es el momento de equilibrio entre el pensamiento y la acción; entre el acierto y el desacierto; entre lo correcto y lo erróneo; entre lo inteligente y lo estúpido. Multitud de proverbios, en diferentes culturas, apuntan en la misma dirección, tanto para lo positivo como para lo negativo. Ejemplos son: “Iza tu vela cuando el viento sea favorable”; “aprovecha el sol”; “quien no arriesga no gana”; la oportunidad rara vez llama dos veces”; “golpea mientras el hierro está caliente”; “cada vez que te caigas, recoge algo”; “a cada cerdo le llega su San Martín”. Hasta **Hipócrates** (400 a.C.) lo incorporaba a la enfermedad: “La curación es una cuestión de tiempo, pero a veces también es una cuestión de oportunidad”. Refiriéndose a la llamada, el mago ilusionista y actor **Channing Pollock** opinaba que “la oportunidad rara vez llama a tu puerta hasta que estás listo; y pocas personas están realmente preparadas sin recibir la llamada de la oportunidad”.

Publilius Syrus decía en sus *Moral Sayings* (s. I, a.C.): “Mientras nos detenemos a pensar, a menudo perdemos nuestra oportunidad”. La oportunidad exige estar alerta, sin dormirte en los laureles. Un proverbio senegalés dice: “La oportunidad que Dios envía no despierta al que está dormido”. En su *Julius Caesar* (1599-1600), **Shakespeare** lo representa así: “Hay una marea en los asuntos de los hombres que, tomada desde el fondo, conduce a la fortuna; si se la omite, todo el viaje de su vida está destinado a aguas poco profundas y a miserias”.

La oportunidad siempre te sorprende en la acción. La periodista **Ann Landers** (1918-2002), famosa por su frase “el amor no siempre es fácil, pero siempre vale la pena”, solía decir que “las oportunidades suelen estar disfrazadas de trabajo duro, por lo que la mayoría de las personas no las reconocen”. **Maltbie Davenport Babcock**, un destacado clérigo y escritor estadounidense del siglo XIX, apuntaba: Las oportunidades no vienen con sus valores impresos en ellas. Todos debemos ser desafiados. Amanece un día como cualquier otro; en él llega una hora, como cualquier otra hora; pero en ese día y en esa hora se nos presenta la oportunidad de nuestra vida. Enfrentar cada oportunidad de la vida con detenimiento y preguntarnos por su significado con valentía y seriedad es la única manera de encontrar las oportunidades supremas cuando se presentan, ya sea de forma abierta o disfrazada. El genio británico (nacionalizado estadounidense) **Alexander Graham Bell**, científico, inventor, logopeda y pionero de las telecomunicaciones, fue quien dijo: “Cuando una puerta se cierra, otra se abre; pero a menudo miramos durante tanto tiempo y con tanto pesar la puerta cerrada que no vemos las que se abren ante nosotros”. **Walter E. Cole** defendía que “si queremos alcanzar un nivel de vida victorioso hoy, debemos buscar la oportunidad en cada dificultad en lugar de paralizarnos ante el pensamiento de la dificultad en cada oportunidad”.

Un gran defensor del valor del trabajo en el escenario de la oportunidad y del éxito fue **William Feather**. Este famoso escritor y editor de Cleveland, Ohio, creía que “los premios son para quienes afrontan las emergencias con éxito. Y la manera de afrontarlas es hacer cada tarea diaria lo mejor que podamos... Las grandes cosas que se nos presentan rara vez son el resultado de una larga reflexión o una planificación cuidadosa, sino que son el fruto de una semilla plantada en la rutina diaria de nuestro trabajo”.

La genialidad también suele ir de la mano de la oportunidad. El genio ve la oportunidad invisible al torpe. Para **Benjamin Disraeli** “el gran secreto del éxito en la vida es estar preparado cuando se presenta la oportunidad”. El filósofo, escritor y moralista francés, **Jean de La Bruyère**, famoso por su sátira en su única obra *Les Caracteres ou les Moeurs de ce siècle*, pensaba que “a menudo faltan el genio y las grandes cualidades; a veces, sólo las oportunidades. Algunos merecen elogios por lo que han hecho; otros por lo que hubieran hecho”. Aun así, **Plinio** era de la idea de que “las habilidades de ningún hombre son tan notablemente brillantes como para no necesitar una oportunidad adecuada”.

El criterio de oportunidad es fundamental en los negocios. Ya **Demóstenes** (384-322 a.C.) decía que “las pequeñas oportunidades son a menudo el comienzo de grandes empresas”. **P.L. Andarr** dijo en una ocasión: “La mayoría de nosotros nunca reconocemos una oportunidad hasta que se pone a trabajar en el negocio de nuestro competidor”. El crítico y literato francés **Victor Euphemien Philarete Chasles** (1798-1873) sostenía que “la forma más segura de no tener éxito es perder la oportunidad”.

La oportunidad nos hace a todos desiguales. El político británico **Ian Macleod** (1913-1970) decía que “la igualdad de oportunidades significa igualdad de oportunidades para ser desigual”; y su contemporáneo, el novelista **Arthur Ransome** (1887-1967) añadía: “Aprovecha una oportunidad y no te arrepentirás de lo que podría haber sido”.

La suerte y el azar también pueden jugar un papel en la oportunidad, pero con grandes matices. “La suerte siempre está de parte de los mejor preparados” es una máxima popular que resume una idea muy arraigada en diversas culturas y disciplinas. Esta frase refleja la creencia de que el éxito no se debe únicamente al azar, sino que es el resultado de una combinación de factores, entre los cuales destaca la preparación. Aquellas personas que dedican tiempo y esfuerzo a adquirir conocimientos, habilidades y experiencia, están en mejores condiciones para aprovechar las oportunidades que se les presenten. La frase tiene un profundo significado, desde la motivación (que inspira a las personas a esforzarse y a no dejar nada al azar), el realismo (que reconoce que el éxito requiere trabajo y dedicación), y el optimismo (que sugiere que el esfuerzo tiene su recompensa). **Winston Churchill** decía que “el optimista ve una oportunidad en cada calamidad; y el pesimista ve una calamidad en cada oportunidad”. En el mismo sentido pensaba **Reginald B. Mansell**, que opinaba que “un pesimista es aquel que convierte en dificultad sus oportunidades, y un optimista es aquel que crea oportunidades en la dificultad”. En relación a la suerte, **Séneca** afirmaba que “la suerte es cuando la preparación se encuentra con la oportunidad”. **Confucio** enfatizaba la importancia de la educación y el autocultivo como base para el éxito. El estadista estadounidense **Benjamin Franklin** fue quien popularizó la frase: “El trabajo duro vence al talento cuando el talento no trabaja duro”. Sobre la suerte, **Samuel Goldwing** decía que “es la capacidad para reconocer una oportunidad y la habilidad para convertirla en una ventaja”.

Puede que -según se vea- todos tengamos oportunidades que aprovechar cada día, pero hay oportunidades que son como un tren que pasa solo una vez, sin retraso, por la estación de la vida. Si no estás en el andén a la hora exacta te quedas en tierra.

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



Brevialia

25 años de progreso en ciencias farmacéuticas

En los últimos 25 años, las ciencias farmacéuticas han sido testigos de numerosos descubrimientos revolucionarios que han transformado la práctica médica, mejorado los resultados de los pacientes y ampliado nuestra comprensión de los mecanismos de las enfermedades.

Los descubrimientos más relevantes en farmacología desde aproximadamente 1999 hasta 2024 fueron los siguientes: (i) Terapias dirigidas contra el cáncer: el desarrollo de inhibidores de HER2 (p. ej., Trastuzumab) revolucionó el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo al dirigirse específicamente al receptor HER2, lo que llevó a mejores tasas de supervivencia. (ii) Inmunoterapia e inhibidores de puntos de control: el descubrimiento de inhibidores de PD-1/PD-L1 (p. ej., Pembrolizumab, Nivolumab) permitió al sistema inmunológico reconocer y atacar las células cancerosas, mejorando significativamente los resultados en varios tipos de cáncer, incluido el melanoma, el cáncer de pulmón y más. (iii) Farmacogenómica y medicina personalizada: la comprensión de las variaciones genéticas en la familia CYP450 ha permitido la dosificación personalizada y la selección de medicamentos para minimizar los efectos adversos y maximizar la eficacia. (iv) Compuestos biológicos y anticuerpos monoclonales: Rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para la terapia del cáncer, dirigido específicamente a CD20 en las células B, revolucionando el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la artritis reumatoide. (v) Edición genética CRISPR-Cas9: el descubrimiento de la tecnología CRISPR-Cas9 proporcionó una herramienta precisa para la edición del genoma, abriendo nuevas vías para el desarrollo de terapias genéticas. (vi) Terapéutica y vacunas contra la COVID-19: vacunas de ARNm (p. ej., Pfizer-BioNTech y Moderna). El rápido desarrollo y despliegue de vacunas de ARNm -a pesar de controversias, peligros e incoherencias políticas, con la complicidad de la ortodoxia médica- han sido fundamentales para controlar la pandemia de COVID-19, mostrando una nueva plataforma para el desarrollo de vacunas. (vii) Descubrimientos sobre receptores opioides y tratamientos para la adicción: el descubrimiento de la buprenorfina como agonista opioide parcial proporcionó un tratamiento eficaz para el trastorno por consumo de opioides con un menor riesgo de dependencia y sobredosis en comparación con agonistas completos como la metadona. (viii) Avances en sistemas de administración de fármacos: la administración de fármacos basada en nanopartículas mejoró la administración dirigida de terapias, mejorando la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad del fármaco al tiempo que reducía los efectos secundarios. (ix) Inmunoterapia para enfermedades autoinmunes: el descubrimiento de terapias anti-TNF (p. ej., Infliximab, Adalimumab) trató con éxito enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis al dirigirse e inhibir el factor de necrosis tumoral (TNF). (x) Terapias antivirales: Los antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C representan regímenes de tratamiento altamente efectivos que pueden curar la infección por hepatitis C en la mayoría de los pacientes, reduciendo significativamente la incidencia de cáncer de hígado y cirrosis. (xi) Resistencia a los antibióticos y nuevos antibióticos: Linezolid, un nuevo antibiótico oxazolidinona proporcionó una nueva clase de antibióticos efectivos contra bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina. (xii) Terapéuticas de interferencia de ARN (RNAi): Patisiran, el primer terapéutico de ARNi aprobado, utiliza la interferencia de ARN para atacar y silenciar la producción de una proteína causante de enfermedad en la amiloidosis hereditaria por transtiretina, estableciendo un hito en las terapias de silenciamiento genético. (xiii) Terapias basadas en cannabinoides: La FDA aprobó Epidiolex, un fármaco basado en CBD, para tratar las convulsiones asociadas con formas raras de epilepsia (síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut). Esto abrió la puerta para una mayor exploración de los cannabinoides en aplicaciones terapéuticas. (xiv) Inhibidores de mTOR para el cáncer y las enfermedades autoinmunes: Los análogos de everolimus y rapamicina, inhibidores de la vía de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR), han demostrado eficacia en varios tipos de cáncer y como agentes inmunosupresores en trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunes. (xv) Terapia con oligonucleótidos antisentido: Nusinersen, un oligonucleótido antisentido, fue el primer fármaco aprobado para tratar la atrofia muscular espinal (AME) al modular el empalme del gen SMN2, ofreciendo una terapia innovadora para una afección previamente intratable. (xvi) Investigación del microbioma y terapias probióticas: el descubrimiento del papel fundamental que desempeña la microbiota intestinal en la salud ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas al microbioma, con

posibles implicaciones para el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes y afecciones de salud mental. (xvii) Inhibidores de DPP-4 en diabetes: los inhibidores de DPP-4 (p. ej., sitagliptina) mejoran la capacidad del propio cuerpo para reducir el azúcar en sangre al inhibir la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que descompone las hormonas incretinas. (xviii) Anticuerpos monoclonales para la enfermedad de Alzheimer: aducanumab (anticuerpo anti-A β) se convirtió en el primer anticuerpo monoclonal dirigido a las placas amiloides en la enfermedad de Alzheimer en ser aprobado por la FDA, aunque su aprobación ha provocado un debate considerable sobre su eficacia y coste excesivo. (xix) Inhibidores de PCSK9 para el manejo del colesterol: alirocumab y evolocumab son anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9 y reducen drásticamente los niveles de colesterol LDL, ofreciendo una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar las estatinas o que necesitan terapias adicionales para reducir los lípidos. (xx) Terapia génica para la distrofia retiniana hereditaria: Luxturna (Voretigene Neparvovec), la primera terapia génica aprobada para una enfermedad retiniana hereditaria, trata a pacientes con una mutación en el gen RPE65, restaurando la visión en individuos con amaurosis congénita de Leber.

Los tres principales problemas de salud en los países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (25-30%), el cáncer (20-25%) y los trastornos del sistema nervioso (10-15%). Se espera que haya un progreso significativo en el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento para estos tres grandes grupos de patologías prevalentes en la próxima década. Desde un punto de vista prospectivo, los desafíos clave en las ciencias farmacológicas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos del sistema nervioso central (SNC) serían los siguientes: (i) Enfermedades cardiovasculares (ECV): Desafíos: (a) Medicina de precisión y genómica: el futuro del tratamiento cardiovascular radica en la medicina personalizada, que requiere una mejor integración de la genómica, la proteómica y la metabolómica en la práctica clínica. El desafío sigue siendo gestionar grandes conjuntos de datos y comprender cómo estos pueden guiar estrategias de tratamiento personalizadas, en particular en pacientes hipertensos, ateroscleróticos e insuficiencia cardíaca. (b) Focalización de la inflamación y la modulación inmunitaria: la inflamación crónica es un factor clave de la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Si bien las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, aún se están desarrollando terapias novedosas dirigidas a vías inflamatorias específicas (p. ej., inhibidores de IL-1, IL-6). El desafío es equilibrar la eficacia y la seguridad sin causar inmunosupresión. (c) Resistencia a los fármacos en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca: Muchos pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca muestran resistencia a las terapias estándar como los inhibidores de la ECA o los ARA II. Se necesitan nuevos fármacos o vías terapéuticas alternativas, incluidos los antagonistas del receptor de endotelina o los inhibidores de la neprilisina, para superar este desafío. (ii) Desafíos del cáncer: (a) Superar la resistencia a los fármacos: La resistencia a los fármacos, especialmente en los cánceres metastásicos, es un obstáculo importante. La heterogeneidad tumoral, el microambiente tumoral y las mutaciones genéticas (p. ej., mutaciones de p53) contribuyen a la resistencia a la quimioterapia, las terapias dirigidas y las inmunoterapias. Se necesitan nuevas estrategias para superar la resistencia, como combinaciones de fármacos o vías de resistencia dirigidas. (b) Mejora de la inmunoterapia: Si bien los inhibidores de puntos de control (p. ej., inhibidores de PD-1/PD-L1 y CTLA-4) han transformado el tratamiento del cáncer, solo son efectivos para un subconjunto de pacientes. El siguiente desafío es mejorar las tasas de respuesta superando la resistencia, aumentando la precisión de la selección de pacientes y minimizando los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. (c) Apuntar al microambiente tumoral: el microambiente tumoral desempeña un papel crucial en la progresión y la resistencia del cáncer. Dirigirse a las células del estroma, la angiogénesis y las células inmunitarias dentro del microambiente tumoral presenta tanto un desafío como una oportunidad para desarrollar terapias más efectivas. (iii) Trastornos del SNC: Desafíos: (a) Penetración de la barrera hematoencefálica (BHE): un obstáculo importante en el tratamiento de las enfermedades del SNC es la dificultad de administrar medicamentos a través de la BHE. Se están explorando la nanotecnología, el ultrasonido enfocado y los sistemas de transporte mediados por receptores para superar este desafío, pero las soluciones prácticas y escalables aún son difíciles de alcanzar. (b) Tratamientos modificadores de la enfermedad para trastornos neurodegenerativos: la mayoría de los tratamientos para el Alzheimer, el Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas se centran en el alivio sintomático en lugar de detener la progresión de la enfermedad. El descubrimiento de nuevos objetivos y biomarcadores para el

diagnóstico y el tratamiento tempranos es esencial. Por ejemplo, el papel de las proteínas tau, sinucleína y TDP-43 en la neurodegeneración sigue sin explorarse. (c) La neuroinflamación como objetivo terapéutico: la neuroinflamación se reconoce cada vez más como un factor crítico en la progresión de enfermedades como el Alzheimer, la esclerosis múltiple y el accidente cerebrovascular. Dirigirse a las vías inflamatorias y la activación microglial podría ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas, pero comprender su papel preciso en las enfermedades del sistema nervioso central sigue siendo un desafío.

Otros trastornos neuropsiquiátricos también merecen una consideración terapéutica especial, como la esquizofrenia, la depresión o la epilepsia. El principal desafío en la esquizofrenia es la limitada efectividad de los antipsicóticos actuales, particularmente en la esquizofrenia resistente al tratamiento, y la incapacidad de abordar los síntomas negativos y cognitivos. Para nuevos objetivos mecanísticos, los estudios están explorando las vías glutamatérgicas y GABAérgicas, así como la modulación inmunológica, como posibles objetivos para el tratamiento de la esquizofrenia. Las terapias emergentes, como los moduladores del receptor NMDA y los agentes antiinflamatorios, han demostrado ser prometedores en ensayos clínicos preliminares. En la medicina personalizada, la investigación farmacogenética está avanzando, con un enfoque cada vez mayor en la identificación de biomarcadores que puedan predecir las respuestas a los medicamentos, reduciendo los efectos secundarios y mejorando los resultados.

Los principales desafíos en la depresión son la depresión resistente al tratamiento (TRD) y el inicio tardío de los antidepresivos. Los últimos avances en el campo de la depresión contemplan (i) antidepresivos de acción rápida: la ketamina y la esketamina siguen estando a la vanguardia, y otras investigaciones destacan el potencial de la modulación del glutamato para aliviar rápidamente los síntomas depresivos; y (ii) inflamación: cada vez hay más pruebas que sugieren que la inflamación puede contribuir a la fisiopatología de la depresión, especialmente en la ERD. Se están investigando los agentes antiinflamatorios y los moduladores de citocinas como tratamientos novedosos.

Los principales desafíos en el campo de la epilepsia son la epilepsia resistente a fármacos (ERF) y la falta de terapias neuroprotectoras. Se están desarrollando nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) con mecanismos dirigidos a los canales iónicos, los neurotransmisores y la inflamación. Se están realizando esfuerzos para incorporar técnicas de terapia génica y neuroestimulación para la ERF. La investigación también se centra en el desarrollo de tratamientos neuroprotectores que podrían prevenir el daño neuronal asociado con la epilepsia. Esto podría reducir las comorbilidades como el deterioro cognitivo.

Los desafíos en los tratamientos farmacológicos para enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, depresión y epilepsia se centran en mejorar la eficacia, abordar los mecanismos subyacentes, abordar la resistencia al tratamiento y mejorar los enfoques terapéuticos personalizados. La integración de la farmacogenómica, nuevos objetivos y agentes de acción rápida es crucial para el desarrollo de futuros fármacos.

Cacabelos, R. *Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. Life* 2024, 14, 1636. <https://doi.org/10.3390/life14121636>

Proyecciones de Salud en Norteamérica

Durante la pandemia de COVID-19, se generaron proyecciones de cantidades como la incidencia de hospitalizaciones y muertes relacionadas con COVID-19 en diferentes escenarios. Estos análisis informaron las decisiones de política de salud pública y fueron prominentes en las noticias, ayudando a involucrar e informar al público. Sin embargo, las proyecciones de los resultados sanitarios no solo son útiles en escalas de tiempo cortas (por ejemplo, durante un brote de enfermedad infecciosa), sino que también pueden proporcionar información sobre las tendencias sanitarias a largo plazo que se pueden utilizar para orientar las políticas. Como parte del estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD)* en la década de 1990, la investigación seminal de Murray y López cuantificó la mortalidad y la discapacidad debido a diversas causas y proporcionó proyecciones hasta 2020. Esta investigación se amplió posteriormente para considerar proyecciones de salud más a futuro.

En *The Lancet*, los colaboradores de *US Burden of Disease and Forecasting del GBD 2021* se basaron en esta literatura y proyectaron diferentes métricas de salud en los EE. UU. hasta 2050, basadas en 359 causas de enfermedad y lesión. Las métricas consideradas fueron la mortalidad, los años de vida perdidos, los años vividos con discapacidad (YLD), la esperanza de vida saludable (HALE) y los años de vida ajustados por discapacidad. Las proyecciones se generaron a nivel estatal y nacional, y se dividieron por edad y sexo. Los autores presentaron una proyección de referencia del *status quo*, así como escenarios alternativos de eliminación de riesgos, que incluían un entorno más seguro (por ejemplo, menor exposición a agua no potable), riesgos conductuales y metabólicos mejorados (por ejemplo, menor tabaquismo) y una mejor nutrición y vacunación infantil. Además, consideraron un escenario combinado en el que se incorporaron las tendencias de los tres escenarios de eliminación de riesgos. También se generaron proyecciones bajo otros tres escenarios específicos de EE. UU. en los que se supuso que diferentes factores de riesgo en todos los estados de EE. UU. estaban en línea con los de los estados con mejor desempeño actual.

Bajo el escenario de referencia, se proyectaron mejoras modestas en la salud en las próximas décadas, con heterogeneidad entre los estados y entre los sexos. Sorprendentemente, las proyecciones de la EAH femenina sugirieron una disminución en 20 estados para 2050 (y ningún cambio en varios otros). Esto forma parte de un panorama más amplio de desigualdades en materia de salud en los Estados Unidos, que incluye no solo disparidades entre géneros, sino también entre individuos de diferentes grupos étnicos o económicos, entre otros factores. Por lo tanto, si bien la expectativa de vida general podría aumentar, muchas personas, incluida una cantidad desproporcionada de mujeres, podrían tener mala salud y bienestar. Estas proyecciones son desalentadoras y enfatizan las llamadas a que todas las mujeres reciban prevención de enfermedades basada en evidencia y opciones de tratamiento adaptadas adecuadamente. Los colaboradores de GBD también estimaron que, para las mujeres de 10 a 24 años en los Estados Unidos, más del 30% de los YLD serán atribuibles a trastornos mentales en 2050. Para ambos sexos combinados, se proyectó que la mortalidad debido a trastornos por consumo de drogas aumentaría en individuos de 15 a 49 años.

Se observaron mejoras en los escenarios alternativos, lo que destaca las oportunidades para una acción rápida para mejorar los resultados de salud. Por ejemplo, en el escenario combinado de eliminación de riesgos, la expectativa de vida aumentó en 3.8 años en 2050 en comparación con el escenario de referencia. Sin embargo, se proyectó que algunos escenarios solo producirían cambios modestos. Por ejemplo, cuando se supuso que el consumo de drogas en todos los estados disminuiría al nivel de los estados con mejores resultados actuales, se proyectó que la esperanza de vida en 2050 solo aumentaría en 0.4 años en comparación con el escenario de referencia, lo que destaca el alcance de las acciones necesarias para lograr mejoras sustanciales en la salud.

Un punto fuerte clave de este estudio de pronóstico de GBD fue que tuvo en cuenta muchas enfermedades y métricas de resultados; un análisis tan exhaustivo fue una tarea sustancial. También identificó preocupaciones específicas que, si se abordan, mejorarán los resultados de salud en los EE. UU. Por ejemplo, aumentar el acceso a la atención médica preventiva, incluidas las pruebas periódicas de detección de enfermedades, facilitaría la detección temprana y tendría impactos positivos en la eficacia de las intervenciones posteriores. De manera similar, un mayor énfasis en los programas que previenen la exposición al riesgo, como la promoción del acceso a alimentos saludables asequibles, reduciría los resultados negativos.

Como en cualquier estudio de modelado, los análisis de los colaboradores implicaron suposiciones y simplificaciones. Las proyecciones a largo plazo son inherentemente inciertas; por lo tanto, los resultados deben interpretarse en función de las tendencias generales en lugar de los hallazgos cuantitativos precisos. No se tuvieron en cuenta los eventos importantes impredecibles (por ejemplo, pandemias de enfermedades infecciosas) ni la gama completa de formas en que la variabilidad y el cambio climático afectarán la salud. Los colaboradores tampoco consideraron los impactos de la raza o el nivel educativo en los resultados de salud, a pesar de que los grupos racialmente estigmatizados y desfavorecidos están sujetos a tasas superiores a la media de enfermedad, gravedad de la enfermedad y muerte. Sería beneficiosa una validación adicional de la capacidad del modelo para proyectar tendencias futuras (utilizando datos de prueba que sean independientes de los datos de

entrenamiento), y el desempeño del modelo debe evaluarse en relación con los datos históricos y los resultados de otros modelos menos complejos.

Los autores presentaron algunos resultados en términos de la clasificación mundial de los EE. UU. Una disminución en la clasificación mundial no sería necesariamente una preocupación si esto reflejara únicamente mejoras sustanciales en la salud en todo el mundo. Sin embargo, es poco probable que este sea el caso; por lo tanto, la clasificación proyectada proporciona información sobre el desempeño esperado del sistema de salud de los EE. UU. en comparación con otros que se basan en principios diferentes. Es posible que se requieran cambios sistémicos a gran escala para lograr mejoras sustanciales.

Si bien el enfoque de este estudio de pronóstico de GBD se centró en la salud en los EE. UU., el artículo proporciona un marco general para generar proyecciones para países individuales. Muchas de las conclusiones, como la necesidad de mejorar la prevención de enfermedades y promover el acceso equitativo a la atención médica, se aplican de manera más amplia. Análisis similares podrían informar las prioridades de políticas en otros países, con el objetivo general de mejorar la salud pública mundial en el futuro.

Rysava, Kristyna et al. Projections of health outcomes in the USA in 2050. The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2246 – 2247, 2024.

Disparidades en bienestar por raza y etnia, edad, sexo y ubicación en Estados Unidos

El índice de desarrollo humano (IDH), una métrica compuesta que abarca la esperanza de vida, la educación y los ingresos de una población, se utiliza ampliamente para evaluar y comparar el desarrollo humano y el bienestar a nivel de país, pero no tiene en cuenta la desigualdad dentro del país. En un estudio de los EE. UU., **Laura Dwyer-Lindgren y colegas** se propusieron adaptar el marco del IDH para medir el IDH a nivel individual y examinar las disparidades en la distribución del bienestar por raza y etnia, sexo, edad y ubicación geográfica.

Utilizaron datos a nivel individual sobre adultos de 25 años o más de la Muestra de Microdatos de Uso Público de la Encuesta sobre la Comunidad Estadounidense (ACS) de 2008-21. Extrajeron información sobre raza y etnia, edad, sexo, ubicación (áreas de microdatos de uso público), nivel educativo e ingresos y tamaño del hogar. Fusionaron estos datos con tablas de mortalidad estimadas por raza y etnia, sexo, edad, ubicación (condado) y año, generadas mediante modelos de estimación bayesianos de áreas pequeñas aplicados a datos de certificados de defunción del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales. Para cada individuo de la ACS, utilizaron estos datos combinados para estimar los años de educación, el consumo del hogar y la expectativa de vida; convirtieron cada una de estas tres características en un índice utilizando una puntuación percentil; y calcularon el IDH como la media geométrica de estos tres índices. Finalmente, agruparon a los individuos en deciles anuales de IDH.

Los años de educación, el consumo del hogar y la expectativa de vida (y, por lo tanto, el IDH) variaron considerablemente entre los adultos de los EE. UU. durante el período 2008-21. Para la mayoría de los grupos de raza, etnia y sexo, el IDH medio aumentó gradualmente entre 2008 y 2019, y luego disminuyó en 2020 debido a la disminución de la esperanza de vida, aunque hubo diferencias sistemáticas en la distribución del IDH por raza, etnia y sexo. En el decil más bajo del IDH, hubo sobrerrepresentación (es decir, >10% de la población total de un grupo de raza, etnia y sexo determinados) de hombres indígenas estadounidenses y nativos de Alaska (AIAN) (50% [SE 0.2] en el decil, población anual media en el decil 0.37 millones [SE 0.002]), hombres negros (40% [<0.1], 4.67 millones [0.006]), mujeres AIAN (23% [0.1], 0.19 millones [0.001]), hombres latinos (21% [<0.1], 3.27 millones [0.006]), mujeres negras (14% [<0.1], 1.86 millones [0.004]) y mujeres latinas (13% [<0.1], 2.07 millones [0.006]). Sin embargo, dadas las diferencias en el tamaño total de la población, los hombres blancos fueron el grupo de población más grande en el decil más bajo (27% [<0.1] del decil más bajo, 5.87 millones [0.012]), seguidos por los hombres negros (22% [<0.1]) y los hombres latinos (15% [<0.1]). Se observaron diferencias notables en estos patrones por grupo de edad: por ejemplo, para el grupo

de edad de 25 a 44 años, el decil con el IDH más bajo tuvo una sobrerrepresentación aún mayor de hombres AIAN (66% [0.2] en el decil, 0.22 millones [0.001]) y hombres negros (46% [<0.1], 2.52 millones [0.005]) que el grupo de edad de 85 años o más (22% [1.1], <0.01 millones [<0.001]; y 20% [0.3], 0.03 millones [<0.001]). En cambio, el decil más bajo tenía una subrepresentación de mujeres asiáticas (2% [<0.1], 0.06 millones [<0.001]) en el grupo de edad de 25 a 44 años, pero una sobrerrepresentación en el grupo de edad de 85 años y más (25% [0.3], 0.03 millones [<0.001]). El decil más bajo del IDH para el grupo de edad de 25 a 44 años era principalmente masculino (76% [<0.1], 6.44 millones [0.009]) mientras que para la edad de 85 años y más era predominantemente femenino (71% [0.1], 0.42 millones [0.002]). En el decil más alto del IDH, los cambios en la composición de la población por edad fueron particularmente grandes para los hombres blancos, que representaban el 5% (0.1; 0.39 millones [0.001]) de este decil en el grupo de edad de 25 a 44 años, pero el 49% (0.2; 0.29 millones [0.001]) en el grupo de edad de 85 años y más. De 2012 a 2021, la proporción de la población que vive en el decil más bajo del IDH varió sustancialmente según la ubicación, y una proporción desproporcionadamente alta de la población que vive en ubicaciones en gran parte de la mitad sur de los EE. UU., los Apalaches y los estados del Cinturón del Óxido se encontraba en el decil más bajo del IDH.

Existen disparidades sustanciales en el bienestar dentro de los EE. UU. y están fuertemente influenciadas por la raza y la etnia (debido al racismo), el sexo, la edad y la ubicación geográfica. Estas disparidades no son inmutables, pero la mejora no es algo seguro y los avances pueden ser fugaces ante una crisis como la pandemia de COVID-19. Se necesitan acciones sostenidas para garantizar que todos tengan acceso significativo a una educación de alta calidad, los medios para ganar un ingreso suficiente y la oportunidad de vivir una vida larga y saludable para reducir estas disparidades y deben centrarse en las poblaciones y lugares que están en peor situación.

Financiación: Estado de Washington e Instituto Nacional sobre Salud de las Minorías y Disparidades en Salud.

Dwyer-Lindgren, Laura et al. Disparities in wellbeing in the USA by race and ethnicity, age, sex, and location, 2008–21: an analysis using the Human Development Index. The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2261 – 2277, 2024.

Inteligencia Artificial con Conciencia

Los investigadores piden a las empresas de tecnología que prueben sus sistemas para detectar la conciencia y creen políticas de bienestar para la IA.

La rápida evolución de la inteligencia artificial (IA) ha puesto de relieve cuestiones éticas que antes estaban confinadas al ámbito de la ciencia ficción: si los sistemas de IA pudieran algún día "pensar" como los humanos, por ejemplo, ¿podrían también tener experiencias subjetivas como los humanos? ¿Experimentarían sufrimiento y, de ser así, estaría la humanidad equipada para cuidarlos adecuadamente?

Un grupo de filósofos y científicos informáticos sostienen que el bienestar de la IA debería tomarse en serio. En un informe publicado el mes pasado en el servidor de preimpresión arXiv, piden a las empresas de IA que no solo evalúen sus sistemas en busca de evidencia de conciencia y capacidad para tomar decisiones autónomas, sino que también establezcan políticas sobre cómo tratar los sistemas si estos escenarios se vuelven realidad. Señalan que no reconocer que un sistema de IA se ha vuelto consciente podría llevar a la gente a descuidarlo, dañándolo o causándole sufrimiento. Algunos piensan que, en esta etapa, la idea de que existe una necesidad de bienestar para la IA es ridícula. Otros son escépticos, pero dicen que no hace daño empezar a planificar. Entre ellos está Anil Seth, un investigador de la conciencia en la Universidad de Sussex en Brighton, Reino Unido. "Estos escenarios pueden parecer descabellados, y es cierto que la IA consciente puede estar muy lejos y tal vez ni siquiera sea posible. Pero las implicaciones de su surgimiento son lo suficientemente tectónicas como para que no debamos ignorar la posibilidad", escribió el año pasado en la revista científica *Nautilus*.

Los riesgos son cada vez mayores a medida que nos volvemos cada vez más dependientes de estas tecnologías, dice Jonathan Mason, un matemático con sede en Oxford, Reino Unido. Mason sostiene que el desarrollo de métodos para evaluar la conciencia de los sistemas de IA debería ser una

prioridad. “No sería sensato hacer que la sociedad invirtiera tanto en algo y se volviera tan dependiente de algo sobre lo que sabemos tan poco, que ni siquiera nos diéramos cuenta de que tenía percepción”, dice.

Las personas también podrían verse perjudicadas si los sistemas de IA no se prueban adecuadamente para la conciencia, dice Jeff Sebo, filósofo de la Universidad de Nueva York en la ciudad de Nueva York y coautor del informe. Si asumimos erróneamente que un sistema es consciente, la financiación de la asistencia social podría canalizarse hacia su cuidado y, por lo tanto, quitarse a las personas o animales que la necesitan, o “podría llevarnos a limitar los esfuerzos para hacer que la IA sea segura o beneficiosa para los humanos”.

El informe sostiene que el bienestar de la IA se encuentra en un “momento de transición”. Uno de sus autores, Kyle Fish, fue contratado recientemente como investigador de bienestar de la IA por la empresa de IA Anthropic, con sede en San Francisco, California. Este es el primer puesto de este tipo designado en una empresa de IA de primer nivel, según los autores del informe. Anthropic también ayudó a financiar la investigación inicial que condujo al informe. “Se está produciendo un cambio porque ahora hay gente en las principales empresas de IA que se toman en serio la conciencia, la agencia y la importancia moral de la IA”, dice Sebo.

Algunos aún no están convencidos de que la conciencia de la IA debería ser una prioridad. En septiembre, el Órgano Asesor de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre Inteligencia Artificial publicó un informe sobre cómo el mundo debería gobernar la tecnología de IA. El documento no abordó el tema de la conciencia de la IA, a pesar de una llamada de un grupo de científicos para que el organismo apoyara la investigación que evaluara la conciencia en las máquinas.

Aunque sigue sin estar claro si los sistemas de IA alcanzarán alguna vez la conciencia (un estado que es difícil de evaluar incluso en humanos y animales), la incertidumbre no debería desalentar los esfuerzos para desarrollar protocolos para evaluar la situación, dice Sebo. Como paso preliminar, un grupo de científicos publicó el año pasado una lista de criterios que podrían ayudar a identificar sistemas con una alta probabilidad de ser conscientes.

Sin embargo, los autores del último informe dicen que el debate sobre el bienestar de la IA no debe darse a expensas de otras cuestiones importantes, como hacer que el desarrollo de la IA sea seguro para las personas.

*Mariana Lenharo. Nature, 10 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04023-8>
Long, R. et al. Preprint at arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.00986> (2024).*

Superinteligencia Artificial

Se avecina una IA más potente. La academia y la industria deben supervisarla, juntas. Las empresas de IA quieren dar a las máquinas una inteligencia a nivel humano, o IAG. Los resultados más seguros y mejores llegarán cuando los científicos académicos e industriales colaboren para guiar su desarrollo. “Es posible que tengamos superinteligencia en unos pocos miles de días (!); puede que lleve más tiempo, pero confío en que lo lograremos”. Así escribió Sam Altman, director ejecutivo de OpenAI, una empresa de tecnología con sede en San Francisco, California, el 23 de septiembre. Esto fue menos de dos semanas después de que la empresa detrás de ChatGPT lanzara o1, su modelo grande de lenguaje (LLM) más avanzado hasta el momento. Alguna vez confinado al reino de la ciencia ficción, el auge de los LLM en los últimos años ha renovado la relevancia de la pregunta de cuándo podríamos crear inteligencia general artificial (AGI). Aunque no tiene una definición precisa, la IAG se refiere en términos generales a un sistema de IA capaz de razonar, generalizar, planificar y ser autónomo a nivel humano.

Los responsables de las políticas de todo el mundo tienen preguntas sobre la IAG, incluidos sus beneficios y riesgos. No son preguntas fáciles de responder, especialmente si se tiene en cuenta que gran parte del trabajo se realiza en el sector privado, en el que los estudios no siempre se publican abiertamente. Pero lo que está claro es que las empresas de IA están centradas en dotar a sus

sistemas de toda la gama de capacidades cognitivas de las que disfrutaban los humanos. Las empresas que desarrollan modelos de IA tienen un fuerte incentivo para mantener la idea de que la IAG está cerca, para atraer interés y, por lo tanto, inversión.

Hubo un consenso entre los investigadores que hablaron con *Nature* para un artículo de noticias publicado estos días (Nature 636, 22-25; 2024) de que los grandes modelos de lenguaje (LLM), como o1, Gemini de Google y Claude, fabricados por Anthropic, con sede en San Francisco, aún no han ofrecido IAG. Y, con la ayuda de los conocimientos de la neurociencia, muchos dicen que hay buenas razones para pensar que los LLM nunca lo lograrán y que se necesitará otra tecnología para que la IA alcance una inteligencia de nivel humano.

A pesar de su amplitud de capacidades (desde generar código informático hasta resumir artículos académicos y responder preguntas de matemáticas), existen limitaciones fundamentales en la forma en que funcionan los LLM más potentes, que implican esencialmente devorar una masa de datos y utilizarlos para predecir el siguiente "token" de una serie. Eso genera respuestas plausibles a un problema, en lugar de resolverlo realmente.

François Chollet, un ingeniero de software que trabajó en Google, con sede en Mountain View, California, y Subbarao Kambhampati, un científico informático de la Universidad Estatal de Arizona en Tempe, han probado el rendimiento de o1 en tareas que requieren razonamiento abstracto y planificación, y descubrieron que no está a la altura de la IAG. Para que se produzca la IAG, algunos investigadores creen que los sistemas de IA necesitarán «modelos del mundo» coherentes, o representaciones de su entorno que puedan utilizar para probar hipótesis, razonar, planificar y generalizar el conocimiento aprendido en un dominio a otras situaciones potencialmente ilimitadas. Aquí es donde las ideas de la neurociencia y la ciencia cognitiva podrían impulsar los próximos avances. El equipo de Yoshua Bengio en la Universidad de Montreal, Canadá, por ejemplo, está explorando arquitecturas de IA alternativas que respaldarían mejor la construcción de modelos del mundo coherentes y la capacidad de razonar utilizando dichos modelos.

Algunos investigadores sostienen que los próximos avances en IA podrían provenir no de los sistemas más grandes, sino de una IA más pequeña y más eficiente energéticamente. Los sistemas más inteligentes del futuro también podrían requerir menos datos para entrenarse si tuvieran la capacidad de decidir qué aspectos de su entorno muestrear, en lugar de simplemente ingerir todo lo que se les da, dice Karl Friston, neurocientífico teórico del *University College* de Londres. Este trabajo demuestra que los investigadores de una variedad de campos deben participar en el desarrollo de la IA. Esto será necesario para verificar de qué son realmente capaces los sistemas, garantizar que estén a la altura de las afirmaciones de las empresas tecnológicas e identificar los avances necesarios para el desarrollo. Sin embargo, en este momento, el acceso a los principales sistemas de IA puede resultar difícil para los investigadores que no trabajan en las empresas que pueden permitirse la enorme cantidad de unidades de procesamiento gráfico (GPU) necesarias para entrenar los sistemas (A.Khandelwal et al. Preprint en arXiv <https://doi.org/nt67>; 2024).

Para dar una idea de la escala de la actividad, en 2021, las agencias gubernamentales de Estados Unidos (excluyendo el Departamento de Defensa) asignaron 1500 millones de dólares a la investigación y el desarrollo de la IA, y la Comisión Europea gasta alrededor de 1000 millones de euros (1050 millones de dólares) anuales. En cambio, las empresas de todo el mundo gastaron más de 340 000 millones de dólares en investigación de la IA en 2021 (N. Ahmed et al. Science 379, 884–886; 2023). Hay formas en que los gobiernos podrían financiar la investigación de la IA a mayor escala, por ejemplo, poniendo en común recursos. La Confederación de Laboratorios de Investigación de Inteligencia Artificial en Europa, una organización sin fines de lucro con sede en La Haya, Países Bajos, ha sugerido construir un "CERN para la IA" que pueda atraer el mismo nivel de talento que las empresas de IA y así crear un entorno de investigación de vanguardia.

Es difícil predecir cuándo llegará la IAG: las estimaciones varían desde unos pocos años a una década o más. Pero sin duda se producirán más avances enormes en IA, y muchos de ellos probablemente provendrán de la industria, considerando la escala de la inversión. Para garantizar que estos avances sean beneficiosos, la investigación de las empresas tecnológicas debe verificarse utilizando la mejor comprensión actual de lo que constituye la inteligencia humana, según la neurociencia, la ciencia cognitiva, las ciencias sociales y otros campos relevantes. Esta investigación financiada con fondos públicos debe tener un papel clave en el desarrollo de la inteligencia artificial general.

La humanidad necesita poner en práctica todo el conocimiento para que las aplicaciones de la investigación en IA sean sólidas y sus riesgos se mitiguen tanto como sea posible. Los gobiernos, las empresas, los financiadores de la investigación y los investigadores deben reconocer sus puntos fuertes complementarios. Si no lo hacen, se perderán conocimientos que podrían ayudar a mejorar la IA y los sistemas resultantes corren el riesgo de ser impredecibles y, por lo tanto, inseguros.



Sam Altman de OpenAI, la empresa que desarrolló ChatGPT, dice que las máquinas crearán superinteligencia. Se necesita investigación para verificar estas y otras afirmaciones. Crédito: Jason Redmond/AFP/Getty

Editorial. Nature 636, 273 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03911-3>

Andrew V. Schally: el premio Nobel que transformó las terapias contra el cáncer con su investigación sobre las hormonas cerebrales

El legado más perdurable de Andrew V. Schally radica en su descubrimiento revolucionario de las hormonas cerebrales que regulan la glándula pituitaria. Ubicada debajo del hipotálamo, la glándula produce, almacena y libera varias hormonas. También controla la función de otras glándulas. La identificación de las hormonas hipotalámicas por parte de Schally cambió radicalmente nuestra comprensión del sistema endocrino y el tratamiento de las enfermedades dependientes de hormonas. Su trabajo sobre estos péptidos (pequeñas proteínas que pueden servir como mensajeros en el cuerpo) le valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977. Compartió el honor con Rosalyn Yalow y Roger Guillemin por sus contribuciones independientes a este campo. Schally ha fallecido a los 97 años.

Nacido en 1926 en Wilno, Polonia (hoy Vilnius, Lituania), los primeros años de Schally estuvieron marcados por las dificultades: sobrevivió a la Europa del Este ocupada por los nazis y pasó parte de la Segunda Guerra Mundial en Rumanía. En 1945, viajó por Italia y Francia para establecerse en el Reino Unido. Después de recibir un diploma de secundaria en Escocia, se fue a Londres, donde estudió química. Su trayectoria endocrinológica comenzó en 1949, cuando se incorporó al Instituto Nacional de Investigación Médica de Londres como asistente de investigación. Allí trabajó con Charles Harington, el director del instituto y un bioquímico pionero que había analizado la constitución química de la hormona tiroidea tiroxina. En 1952, la pasión de Schally por la fisiología de los mamíferos lo llevó a la Universidad McGill en Montreal, Canadá, donde obtuvo una licenciatura en 1955 y un doctorado en 1957. Se unió a las filas de quienes estudian los efectos de corto y largo alcance de las hormonas, así como los factores que afectan su liberación, sentando las bases para su dedicación de por vida a la comprensión de la intrincada interfaz entre la función cerebral y la actividad endocrina.

En 1957, Schally se unió al *Baylor College of Medicine* en Houston, Texas. Allí, colaboró con Roger Guillemin en la investigación sobre el hipotálamo, y particularmente su papel en los procesos de autorregulación (homeostasis). Aunque su relación más tarde se volvió polémica, la afiliación impulsó a ambos investigadores a lograr avances científicos notables. Schally estaba decidido a identificar la estructura del factor liberador de tirotropina (TRF), que es secretado por el hipotálamo para regular la liberación de tirotropina de la glándula pituitaria anterior. La tirotropina estimula la glándula tiroides para que produzca hormonas tiroideas, que regulan casi todos los aspectos de la actividad metabólica del cuerpo. Aislar la delicada molécula TRF en el cerebro manteniendo su conformación activa planteó enormes desafíos, poniendo en duda los hallazgos iniciales. Pero Schally se mantuvo firme en sus observaciones sobre TRF y sus hipótesis sobre cómo otras hormonas hipotalámicas pueden regular la función de la hipófisis anterior. Un momento crucial llegó en 1961, durante la visita de Schally a la Universidad de Uppsala en Suecia para ver al bioquímico Jerker Porath. Allí, adquirió una valiosa experiencia en el uso del gel de filtración Sephadex y la electroforesis en columna, que resultaría crucial para aislar el TRF.

Un año después, Schally estableció un grupo de investigación en la Universidad de Tulane en Nueva Orleans, Luisiana, y el Centro Médico de Veteranos de Nueva Orleans. Con una fe y una paciencia inquebrantables, siguió meticulosamente los exigentes pasos del proceso de aislamiento, superando el inmenso desafío de extraer materiales cada vez más puros de un extracto hipotalámico crudo. Obtuvo 800 microgramos de péptidos a partir de 160 000 hipotálamos de cerdos y proporcionó evidencia concluyente de que el cerebro controla las secreciones hormonales en el cuerpo. En 1969, Schally y Guillemin aislaron independientemente el TRF e identificaron su estructura. Sus estudios proporcionaron una confirmación experimental de la relación predicha por el fisiólogo británico Geoffrey Harris en la década de 1940.

En 1971, Schally redobló sus esfuerzos e identificó con éxito la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), el péptido que regula la liberación de la hormona luteinizante de la glándula pituitaria anterior, desencadenando la ovulación y estimulando la secreción de progesterona y estrógeno de los ovarios. Su desarrollo y uso innovador de agonistas y antagonistas de LH-RH (agentes que imitan o bloquean la LH-RH) proporcionaron alternativas menos invasivas y más efectivas a los tratamientos convencionales para cánceres que requieren hormonas para crecer, como los tumores de próstata y de mama.

En 2005, Schally trasladó su laboratorio de Nueva Orleans al Centro Médico de Veteranos de Miami y a la Universidad de Miami en Florida. Su investigación se centró en los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GH-RH), que habían demostrado potencial en el tratamiento de varios tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares e inflamatorias.

Schally dejó una huella duradera en la ciencia médica y en quienes lo rodeaban. El personal del laboratorio y sus colegas disfrutaban de su famoso «gin tonic especial de Schally» en su residencia. Fue un ávido nadador en el océano Atlántico incluso en sus últimos años, a pesar de las objeciones de varios socorristas a que nadara lejos de la orilla en Miami Beach.

Después de la pandemia de COVID-19, Schally continuó trabajando desde su casa en Florida, revisando y escribiendo manuscritos y saboreando las conversaciones sobre los resultados de laboratorio. A menudo, las discusiones sacaban a relucir manuscritos y referencias antiguas, y él siempre sabía exactamente dónde estaba cada documento en su gabinete. Este dominio del progreso científico e histórico en el campo de las hormonas y péptidos hipotalámicos lo convirtió en un eficaz director de investigación y mentor.

Schally se dedicó a promover la atención médica, en particular para los veteranos. Dedicó 62 años a realizar investigaciones en el Departamento de Asuntos de Veteranos de los EE. UU. hasta sus últimos años. Su dedicación continúa inspirando a los investigadores que continúan con su trabajo pionero.



Renzi Cai y Medhi Wangpaichitr. *Nature*, 6 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04047-0>.

Los cruces de Neandertales y Sapiens

Dos equipos que utilizan métodos diferentes concluyen que los humanos y los neandertales tuvieron hijos juntos hace aproximadamente 50 000 años. Los genomas humanos más antiguos jamás secuenciados están ayudando a arrojar luz sobre algunos procesos de producción de bebés extremadamente antiguos. El ADN neandertal encontrado en todas las personas con antepasados fuera de África entró en el árbol genealógico mucho más recientemente de lo que se creía anteriormente, según dos análisis que examinan juntos el ADN de personas que vivieron en Eurasia durante los últimos 45 000 años. Un estudio descubre que los humanos modernos intercambiaron genes con nuestra especie hermana en un período de aproximadamente 7000 años a partir de hace unos 50 500 años; el otro descubre que la mezcla tuvo lugar entre 45 000 y 49 000 años atrás. Los datos también sugieren que algunas variantes genéticas de los neandertales fueron útiles para que los humanos modernos encontraran nuevos climas y enfermedades fuera de África.

El hecho de que ambos artículos refuercen la idea de que los antepasados de todas las personas fuera de África obtuvieron su ascendencia neandertal de una sola vez es "sorprendente", dice Alexander Platt, un genetista de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, que no participó en ninguno de los estudios.

Los neandertales y los humanos modernos compartieron el planeta durante miles de años. Si nuestras dos especies se mezclaron fue un tema de acalorados debates durante décadas, hasta que la investigación reveló que el ADN neandertal constituye un pequeño porcentaje de los genomas de todos los humanos que viven actualmente, aparte de las personas cuya ascendencia proviene únicamente del África subsahariana. Desde entonces, los detalles del encuentro entre humanos y neandertales han seguido siendo "una de las principales preguntas" en la biología evolutiva humana, dice Benjamin Peter, un genetista de poblaciones en el Instituto Max Plank de Antropología Evolutiva en Leipzig, Alemania, y coautor del estudio de *Science*.

Los neandertales, que vivieron en lo que hoy es Europa y Asia occidental, y los humanos modernos, que evolucionaron en África, probablemente se conocieron y se mezclaron a lo largo de nuestro tiempo compartido en la Tierra. Investigaciones anteriores estimaron que cualquier flujo genético entre ellos no dejó una marca hasta hace más recientemente, tan temprano como hace 65 000 años.

Los autores del artículo de *Nature* reevaluaron el momento de ese mestizaje examinando el ADN de un *Homo sapiens* macho encontrado cerca de Ranis, Alemania, y el de una *Homo sapiens* hembra cuyos restos fueron descubiertos en una cueva en un sitio llamado Zlatý kůň en la República Checa. El análisis de los investigadores mostró que ambas personas vivieron hace aproximadamente 45 000 años, lo que convierte a sus genomas en los más antiguos del *Homo sapiens* jamás secuenciados.

El equipo luego trató de comprender la historia del ADN neandertal incrustado en los genomas de estos dos individuos. Los investigadores descubrieron que se trataba de una única oleada de gestación de bebés por parte de *Homo sapiens* y neandertales entre 45 000 y 49 000 años atrás, casi con toda seguridad en Oriente Medio, según afirmaron los científicos en una rueda de prensa. Los autores no encontraron pruebas de que los antepasados de la mujer de Zlatý kůň, el hombre de Ranis y otras personas halladas en Ranis se mezclaran con los neandertales de Europa después de ese acontecimiento.

El intervalo de fechas es mucho más tardío que las estimaciones anteriores, afirma Pontus Skoglund, genetista evolutivo del Instituto Francis Crick de Londres. Pero no fue la última sorpresa. El ADN mostró que la mujer de Zlatý kůň y el pueblo de Ranis formaban parte de la misma familia extensa, aunque sus restos se encontraron a 230 kilómetros de distancia.

Estas personas no parecen tener descendientes vivos en la actualidad, pero son parientes de muchos humanos. Todas las personas vivas con herencia no africana han heredado variantes genéticas similares de los neandertales. Esto indica a los investigadores que los antepasados de todas las personas con herencia fuera del África subsahariana se encontraron con los neandertales poco después de abandonar el continente y se mezclaron con ellos antes de extenderse por el planeta. Las personas de Ranis y Zlatý kůň portaban los mismos tramos de ADN neandertal que muchos humanos modernos, lo que los convierte en una rama perdida hace mucho tiempo de un árbol genealógico compartido.

Los autores del artículo de *Science* adoptaron otro enfoque: analizaron los datos genómicos existentes de 275 humanos contemporáneos y de 59 *Homo sapiens* que vivieron entre 2200 y 45 000 años atrás. Al comparar las secuencias, los investigadores dedujeron que las contribuciones neandertales al genoma humano comenzaron hace unos 50 500 años y duraron otros 6800 años. Ese momento de inicio es muy cercano al descrito en el artículo de *Nature*, aunque los dos equipos utilizaron métodos diferentes.

Los autores del artículo de *Science* también examinaron tramos de genomas de humanos modernos que carecen por completo de ADN neandertal, lo que indica que la deriva genética (que da como resultado la desaparición de áreas aleatorias de un genoma) o la selección natural eliminaron la

contribución genética de los neandertales. Otras áreas de muchos genomas de humanos modernos son ricas en ascendencia neandertal, incluidas secciones con genes relacionados con el color de la piel y la inmunidad.

Los neandertales tuvieron cientos de miles de años para adaptarse al mundo más allá de África. Algunas de sus variantes genéticas podrían haber resultado útiles para los humanos modernos que se mudaron fuera del continente, un punto reforzado por el hecho de que la selección de algunos segmentos de ADN neandertal parece haber sucedido en las primeras 100 generaciones después de que las dos especies se mezclaran.

Este nivel de detalle muestra cómo "este período de tiempo fue realmente complejo" para los primeros humanos, dice Priya Moorjani, genetista de poblaciones de la Universidad de California, Berkeley, y coautora del artículo de *Science*. La gente se reunía, se reproducía y se mudaba a nuevos lugares. Y sugiere que, al menos a los ojos de algunos de nuestros antepasados, los neandertales "no eran tan diferentes de nosotros".

Freda Kreier. *Nature* 13 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04065-y>.

Iasi, L. N. M. et al. *Science* 386, eadq3010 (2024).

Sümer, A. P. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08420-x> (2024).

Los experimentos fuera del laboratorio conllevan nuevas responsabilidades

St. Ives es una idílica ciudad costera en el extremo suroeste de Inglaterra. Es un imán para turistas y artistas. A principios de 2023, sus residentes se sorprendieron al descubrir que su querida bahía se había convertido en el lugar de un experimento. Una empresa tecnológica emergente llamada Planetary Technologies había obtenido permiso de la compañía de agua local para agregar hidróxido de magnesio a una tubería de salida de aguas residuales y bombearlo a una milla de la costa. Algunos miembros de la comunidad se indignaron al enterarse en un periódico nacional no solo de la liberación prevista de los productos químicos, sino también de que ya se había realizado una pequeña prueba el septiembre anterior. Ese abril de 2023, más de 300 manifestantes se reunieron en la playa, algunos con lemas en sus tablas de surf. La mayoría de ellos estaban preocupados por los riesgos para su ecosistema y sus cangrejos, focas y langostas. Al averiguar más sobre la empresa y sus ambiciones, algunos de los manifestantes comenzaron a ver el experimento desde una nueva perspectiva.

Una activista escribió sobre su constatación de que "había una conversación global más amplia sobre la geoingeniería y la crisis climática, así como sobre las cuestiones específicas relacionadas con las pruebas en la bahía de St. Ives". El plan de la empresa era evaluar una idea de geoingeniería llamada "mejora de la alcalinidad del océano", que eleva el pH del mar para extraer dióxido de carbono de la atmósfera. Se encargó una evaluación de riesgos independiente. El informe clasificó la prueba como de "bajo riesgo". Las focas, al parecer, estarían a salvo por ahora. Pero esto no respondió a todas las preguntas del público. Algunos se preguntaban quién se encargaría de la vigilancia a largo plazo necesaria para comprender la gama completa de impactos ambientales. Algunos sospechaban que la empresa ya había vendido créditos de carbono con la promesa de que sus intervenciones funcionarían. Entre los residentes había algunos activistas climáticos apasionados, que se sintieron tratados con condescendencia por la insistencia de la empresa en que la crisis climática requería intervenciones como la mejora de la alcalinidad. Desde la protesta, la empresa ha consultado a la comunidad y ha prometido que su próxima prueba no implicará la venta de créditos de carbono. Pero ahora parece que la empresa ha guardado silencio. Algunos de los lugareños sospechan que se han retirado y están buscando nuevos lugares para realizar sus pruebas en paz.

Los científicos acostumbrados a experimentar en condiciones de laboratorio y las empresas tecnológicas que desarrollan modelos de software a menudo se ven sorprendidos cuando llevan sus actividades al exterior. Los experimentos *in vitro* o *in silico* están a un mundo de distancia de las pruebas *in vivo* o *in situ* con personas reales. Esto no solo se aplica a la I+D medioambiental. Cuando se prueban coches autónomos en las calles de las ciudades, se revelan modelos de inteligencia

artificial (IA) generativa o se liberan mosquitos modificados genéticamente como estrategia para combatir la malaria, la sociedad se convierte en un laboratorio y el público se convierte en parte del aparato. Las normas y los procedimientos éticos que normalmente rigen los laboratorios no son suficientes para realizar experimentos en el mundo real.

En el caso de la geoingeniería, las preocupaciones públicas han ido más allá de los efectos directos de los experimentos; también hemos visto a gente cuestionar para qué sirven los experimentos. Muy pocos científicos consideran que la geoingeniería sea una buena idea sin paliativos. Incluso quienes piensan que podría ser una necesidad desafortunada en nuestro conjunto de herramientas climáticas reconocen las incertidumbres que implica jugar con los ecosistemas. Y reconocen el riesgo político de dejar colgando la posibilidad de una solución tecnológica frente a los responsables políticos que están negociando medidas para mitigar el cambio climático, muchos de los cuales están ávidos de excusas para retrasar o diluir sus compromisos. Las personas preocupadas por la geoingeniería temen que los experimentos puedan sentar precedentes, reforzar el entusiasmo por la tecnología y hacer más probable la implementación de planes de geoingeniería. Una de las esperanzas que se esconde tras un reciente Acuerdo de No Uso de Geoingeniería Solar es que los innovadores entusiastas que se topen con la geoingeniería puedan tomar conciencia de la gravedad de los debates sobre ella. Por ejemplo, es posible que la gente de los países ricos no haya tenido en cuenta las opiniones de los habitantes del Sur Global cuando empiezan a explorar tecnologías que son, por definición, planetarias. Un admirable nuevo marco de la Unión Geofísica Americana ayuda a los científicos a entender los debates éticos implicados no sólo en los posibles usos de la geoingeniería, sino en la investigación que apunta hacia su desarrollo.

En 2011, el autor participó en una propuesta para la primera prueba de campo de una tecnología de geoingeniería en el Reino Unido. El proyecto de inyección de partículas estratosféricas para la ingeniería climática (SPICE) tenía previsto lanzar un globo para probar la viabilidad de rociar niebla a la atmósfera como una forma de gestión de la radiación solar (SRM), reduciendo la cantidad de luz solar que llega a la superficie del planeta. Como describió en su libro *Experiment Earth*, el equipo de investigadores de una variedad de disciplinas científicas inicialmente consideró que se trataba de una prueba de ingeniería de bajo riesgo. Después de que el proyecto recibiera cobertura mediática y cierta atención negativa de grupos de interés ambiental, quedó claro que el contexto social del experimento era mucho más complicado. Al final, los investigadores decidieron cancelar la prueba.

Después de SPICE, se han propuesto o llevado a cabo varios otros experimentos de geoingeniería en el mundo real, con distintos grados de credibilidad científica. En 2012, un empresario, con el apoyo de algunos líderes de la comunidad indígena, arrojó 100 toneladas de sulfato de hierro desde un barco frente a la costa de Canadá. La esperanza detrás de este intento de “fertilización de los océanos con hierro” era que el plancton creciera, ayudara a atraer a los salmones de vuelta a las aguas y extrajera algo de dióxido de carbono de la atmósfera. La ciencia que lo respaldaba era dudosa, y la ausencia de reglas reales impulsó a la Convención de Londres, que regula la contaminación en el mar, a prohibir tales liberaciones a menos que se consideraran “investigación científica legítima”. Varios equipos han comenzado a explorar un conjunto diferente de experimentos en el mar, probando la idea de “aclarar las nubes” utilizando aerosoles desde barcos. Este verano, a un equipo de la Universidad de Washington se le impidió realizar pruebas en la bahía de San Francisco. Habían mantenido en secreto un experimento anterior debido a las controversias sobre la geoingeniería. La administración Biden sintió la necesidad de aclarar que “el gobierno de Estados Unidos no está involucrado en el experimento de Modificación de la Radiación Solar (SRM) que se está llevando a cabo en Alameda, California, o en cualquier otro lugar”. Algunos investigadores de geoingeniería han reconocido la necesidad de incluir a otros en las deliberaciones sobre sus experimentos al aire libre. Un equipo de investigadores de la Universidad de Harvard quería llevar a cabo un experimento de SRM al aire libre de una manera que consideraban abierta, inclusiva y honesta. Su proyecto intentó crear un marco para la experimentación legítima, pero el peso de los problemas resultó ser demasiado. Después de varios intentos fallidos en Arizona y luego en Suecia, finalmente se rindieron en marzo de 2024. Una empresa, Stardust, ha pedido ayuda externa para analizar las implicaciones de sus planes de SRM.

Incluso cuando estos experimentos no llegan a despegar, ofrecen lecciones útiles. Sin embargo, algunos posibles disruptores parecen haber llegado a la conclusión de que la transparencia solo causa más problemas. Sin importarle mucho lo que puedan pensar los demás, una empresa emergente llamada Make Sunsets ha comenzado a lanzar globos llenos de material para "nubes reflectantes, biodegradables y de gran altitud". La empresa ya está vendiendo lo que llama "créditos de enfriamiento" para ayudar a limpiar la conciencia de quienes desean compensar sus emisiones de dióxido de carbono. Sus afirmaciones son científicamente falsas, pero la atención de los medios que han obtenido y el dinero que dicen haber recaudado sugieren que la irresponsabilidad puede tener sus recompensas. En muchos casos, los experimentos al aire libre se ven mejor como exhibiciones públicas.

El biólogo François Jacob una vez llamó a los experimentos "máquinas para hacer el futuro". Esto es especialmente cierto cuando los experimentos son intentos de persuasión pública. Los innovadores pueden intentar afirmar, como lo han hecho con los autos autónomos, que sus dispositivos todavía son prototipos y que simplemente están realizando pruebas, pero los "experimentos" tienen la costumbre de convertirse en la nueva normalidad. Con el software y las plataformas en línea, nos hemos acostumbrado a un estado de experimentación perpetua, estando, como dice el eslogan de una empresa, "siempre en versión beta".

Cuando los científicos salen, se les hace más difícil controlar no solo las variables de un experimento, sino también el contexto social de un experimento. Pero no queremos que se retiren a sus laboratorios. Si quieren tener éxito, las tecnologías deben probarse en el mundo real. Como le dijo el director de Planetary Technologies a un periodista, "realmente no hay sustituto para el trabajo en el mundo real". Si los científicos optan por realizar sus pruebas en secreto o dejar que los experimentos los realicen quienes se preocupan poco por la investigación científica o por las preocupaciones públicas, entonces la confianza pública se verá dañada. Los investigadores responsables deberían querer una línea divisoria clara entre sus actividades y las de las empresas emergentes que buscan atención e inversión. Entonces, ¿qué modelos de experimentación responsable deberíamos buscar y desarrollar?

Podemos aprender lecciones importantes de un área de innovación en la que hay mucho en juego, la experimentación en el mundo real es vital y la confianza pública es primordial. Los nuevos medicamentos tienen que pasar una serie de ensayos clínicos, ampliando los experimentos para monitorizar los riesgos y los beneficios. Sabemos que los medicamentos deben probarse en personas reales, a gran escala, pero no dejamos que las compañías farmacéuticas corrijan sus propios deberes. Algunos filósofos han propuesto que hagamos lo mismo con los autos que se conducen solos. Esto probablemente sería más fiable que el enfoque actual, pero iría en contra de la libertad innovadora de Silicon Valley. En el cuidado de la salud, los investigadores y los médicos están comenzando a darse cuenta de que las nuevas herramientas de IA podrían necesitar ensayos clínicos al igual que los nuevos medicamentos. Pero el número de ensayos sólidos del uso de IA en la práctica clínica que se han llevado a cabo es minúsculo. Una revisión reciente encontró solo 86 en todo el mundo.

Los experimentos son, en última instancia, una cuestión de aprendizaje. Depende de los responsables de las políticas garantizar que las lecciones se compartan ampliamente. Los experimentos en el mundo real brindan datos que hablan mucho más allá de las hipótesis de los investigadores. Y, sin embargo, los científicos que realizan sus experimentos en el exterior parecen tener dificultades para aprender de los errores de los demás. Tal vez presuponen que su investigación es nueva y, por lo tanto, las lecciones antiguas no se aplican. Esto es un error. Las experiencias de los investigadores de geoingeniería ofrecen una guía importante para otras tecnologías. Los experimentos imprudentes no solo dañan la reputación de una empresa o un equipo de investigación, sino que socavan la defensa de campos enteros de innovación. Con los modelos de IA más nuevos y de vanguardia, las empresas los han lanzado al mundo sin tener en cuenta lo que está en juego. A medida que empezamos a entender los beneficios y los riesgos, las empresas de IA deben empezar a asumir una mayor responsabilidad por sus experimentos.

Jack Stilgoe. Experiments outside the lab come with new responsibilities. Science, 19 Dec 2024, Vol 386, Issue 6728. DOI: [10.1126/science.adu7458](https://doi.org/10.1126/science.adu7458).

El ARN no codificante controla la expresión de un gen implicado en conductas inducidas por drogas y estrés

Los trastornos psiquiátricos son social y económicamente devastadores y afectan a casi el 14% de la población mundial. Sin embargo, se invierte poco en intervenciones terapéuticas, en gran medida debido a la estigmatización de los pacientes afectados y a la compleja neurobiología subyacente a estas afecciones. La forma en que las experiencias emocionales, como la exposición a fármacos o al estrés, influyen en el comportamiento es de interés clínico y fundamental. Dichas experiencias se han asociado con la expresión de la proteína neuronal del dominio PAS 4 (Npas4), un regulador bien establecido de otros genes neuronales. **Akiki et al** informan sobre los detalles moleculares de cómo se controla la expresión de Npas4, que involucra tanto el ARN codificante como el no codificante de Npas4, la formación de híbridos ARN-ADN y los bucles de cromatina tridimensionales (3D) dentro del *locus* del gen. Sus hallazgos apuntan a un posible mecanismo subyacente a la enfermedad psiquiátrica.

Un eARN largo no codificante forma bucles R para dar forma a la adaptación conductual inducida por la experiencia emocional, reportan Rose Marie Akiki et al. Las experiencias emocionales tienen una fuerte influencia en el comportamiento. La proteína 4 del dominio PAS neuronal del gen de respuesta temprana inmediata (Npas4) aumenta su expresión después de las experiencias emocionales y afecta el comportamiento. Akiki et al. descubrieron un ARN potenciador no codificante largo (lnc-eRNA) de Npas4 que podía unirse al ADN en el promotor proximal de Npas4. Este evento de unión crea una estructura de bucle R híbrido de ARN/ADN que forma un bucle de cromatina tridimensional entre el potenciador y el promotor proximal, lo que finalmente da como resultado una rápida expresión del gen Npas4 (ver la Perspectiva de Czarnecki y Heller). El lnc-eRNA de Npas4 fue necesario para los cambios de comportamiento inducidos por el estrés crónico o la exposición a la cocaína. Estos resultados identifican un mecanismo regulador importante que vincula las experiencias emocionales con los cambios de comportamiento.

Las experiencias emocionales a menudo evocan plasticidad neuronal que respalda los cambios adaptativos en el comportamiento, incluida la plasticidad desadaptativa asociada con los trastornos del estado de ánimo y el uso de sustancias. Estas adaptaciones están respaldadas en parte por la activación dependiente de la experiencia de los genes de respuesta temprana inmediata, como Npas4 (proteína neuronal del dominio PAS 4). Los autores demuestran que un ARN potenciador no codificante largo conservado (lnc-eRNA), transcrito a partir de un potenciador sensible a la actividad, produce estructuras híbridas de ADN:ARN en forma de bucle R que favorecen la formación de bucles tridimensionales de cromatina entre el potenciador y el promotor proximal y la rápida inducción del gen Npas4. Además, en modelos de ratón, el lnc-eRNA de Npas4 y su bucle R son necesarios para el desarrollo de adaptaciones conductuales producidas por el estrés psicosocial crónico o la exposición a la cocaína, lo que revela un posible papel de este mecanismo regulador en la transmisión de experiencias emocionales.

Kyle S. Czarnecki and Elizabeth A. Heller A neuronal gene that loops the loop: Noncoding RNA controls the expression of a gene implicated in drug- and stress-induced behaviors. Science, 12 Dec 2024, Vol 386, Issue 6727, pp. 1223-1224. DOI: [10.1126/science.adu0431](https://doi.org/10.1126/science.adu0431).

Rose Marie Akiki et al. A long noncoding eRNA forms R-loops to shape emotional experience-induced behavioral adaptation. Science, 12 Dec 2024, Vol 386, Issue 6727, pp. 1282-1289. DOI: [10.1126/science.adp1562](https://doi.org/10.1126/science.adp1562)

Una red neuronal con un sistema de selección basado en proteínas sintéticas controla las decisiones sobre el destino celular

Los circuitos genéticos nativos que impulsan la diferenciación y mantienen el destino celular se construyen a partir de capas de programas de múltiples entradas que calculan las respuestas celulares a diversos estímulos. Aunque se han construido circuitos sintéticos multicapa con oligonucleótidos de ADN *in vitro*, en bacterias y en células de mamíferos, la adaptación de estos métodos a nuevas tareas a menudo requiere la reselección y reoptimización de los componentes del circuito. **Chen et al** describen un marco de circuito sintético a nivel de proteína que implementa una red neuronal de “el ganador se lleva todo” capaz de clasificar la abundancia relativa de múltiples entradas para modificar la salida del circuito. Esta red replica varios circuitos de clasificación ajustando las concentraciones relativas de unos pocos componentes. Al conectar este circuito a vías moleculares que regulan la apoptosis, los autores demuestran la promesa de este enfoque para programar los resultados del destino celular. Esto podría extenderse al diseño de circuitos neuronales complejos que aumenten la capacidad computacional de las células, según apuntan **Katie Galloway y Christopher Johnstone**.

Las células diseñadas para contener circuitos biológicos son herramientas diagnósticas y terapéuticas potencialmente poderosas. Chen et al diseñaron una red neuronal basada en proteínas que permite la comparación de cantidades de múltiples entradas y proporciona una salida en la que el ganador se lleva todo. El sistema utiliza proteínas diseñadas que están programadas para formar heterodímeros al unirse a una molécula objetivo. La dimerización reconstituye la actividad de una proteasa viral, lo que permite la inhibición mutua entre los nodos de salida y una única salida “ganadora”. La salida podría estar vinculada a un cambio funcional en la célula, como la inducción de la apoptosis. Los resultados muestran que es factible construir redes de clasificación y diseñar un control de decisiones ajustable en células vivas.

Las redes neuronales artificiales proporcionan un poderoso paradigma para el procesamiento de información no biológica. Para entender si principios similares podrían permitir la computación dentro de células vivas, los autores combinaron heterodímeros de proteínas diseñados *de novo* y proteasas virales diseñadas para implementar un circuito de proteínas sintéticas que realiza una clasificación de redes neuronales. Este circuito de “perceptrina” combina la suma ponderada de entradas a través de interacciones de unión reversibles con la autoactivación y la inhibición mutua a través de la escisión proteolítica irreversible. Estas interacciones generan colectivamente un gran repertorio de especies proteínicas distintas que se originan a partir de hasta ocho especies proteínicas iniciales coexpresadas. El sistema completo logra la clasificación de señales de múltiples salidas con límites de decisión ajustables en células de mamíferos, que puede utilizarse para controlar condicionalmente la muerte celular. Estos resultados demuestran cómo las redes basadas en proteínas diseñadas pueden permitir la clasificación programable de señales en células vivas.

Katie Galloway and Christopher Johnstone Bringing neural networks to life. A synthetic protein-based winner-take-all neural network controls cell fate decisions. Science, 12 Dec 2024, Vol 386, Issue 6727, pp. 1225-1226. DOI: [10.1126/science.adu1327](https://doi.org/10.1126/science.adu1327).

Zibo Chen et al. A synthetic protein-level neural network in mammalian cells. Science, 12 Dec 2024, Vol. 386, número 6727, pp. 1243-1250. DOI: [10.1126/science.add8468](https://doi.org/10.1126/science.add8468)

Análisis transcripcional espacial de todo el cerebro con resolución celular

La transcriptómica espacial es un método poderoso que mide la localización de las moléculas de ARNm. Cuando se aplica este enfoque en los tejidos, el análisis se limita típicamente a secciones delgadas en lugar de volúmenes completos. **Kanatani et al** desarrollaron un método de limpieza de tejido cerebral llamado TRISCO que permite la hibridación tridimensional *in situ* en todo el cerebro, lo que permite la visualización de ARNm específicos en el cerebro completo con resolución celular. Usando TRISCO, los autores monitorizaron la expresión de genes tempranos inmediatos después de la administración del fármaco antiobesidad semaglutida en ratones, y encontraron una mayor expresión en las regiones cerebrales asociadas con la obesidad. TRISCO permite así el estudio de patrones intrincados de expresión genética que abarcan todo el cerebro con resolución de una sola célula.

Los avances recientes en el análisis de ARN han incrementado nuestra comprensión de los estados celulares en los tejidos biológicos. Sin embargo, sigue habiendo una brecha sustancial en la integración de los datos de expresión de ARN con el contexto espacial en los órganos, principalmente debido a los desafíos asociados con la detección de ARN dentro de volúmenes de tejido intactos. En este trabajo, los autores desarrollaron un método eficaz de limpieza de tejidos, TRISCO (*Tris buffer-mediated retention of in situ hybridization chain reaction signal in cleared organs*), diseñado para la obtención de imágenes tridimensionales (3D) espaciales del ARN en todo el cerebro. TRISCO resolvió varios problemas cruciales, como la preservación de la integridad del ARN, la obtención de un etiquetado uniforme del ARN y la mejora de la transparencia del tejido. Probaron TRISCO utilizando una amplia gama de marcadores de identidad celular, ARN no codificantes y dependientes de la actividad, en diversos órganos de distintos tamaños y especies. TRISCO surge así como una potente herramienta para la obtención de imágenes tridimensionales de todo el cerebro, de células individuales, que permite un análisis espacial transcripcional integral en todo el cerebro.

Shigeaki Kanatani et al. Whole-brain spatial transcriptional analysis at cellular resolution. Science, 21 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724, pp. 907-915. DOI: 10.1126/science.adn9947

El circuito interhemisférico amígdala-accumbens codifica valencias negativas

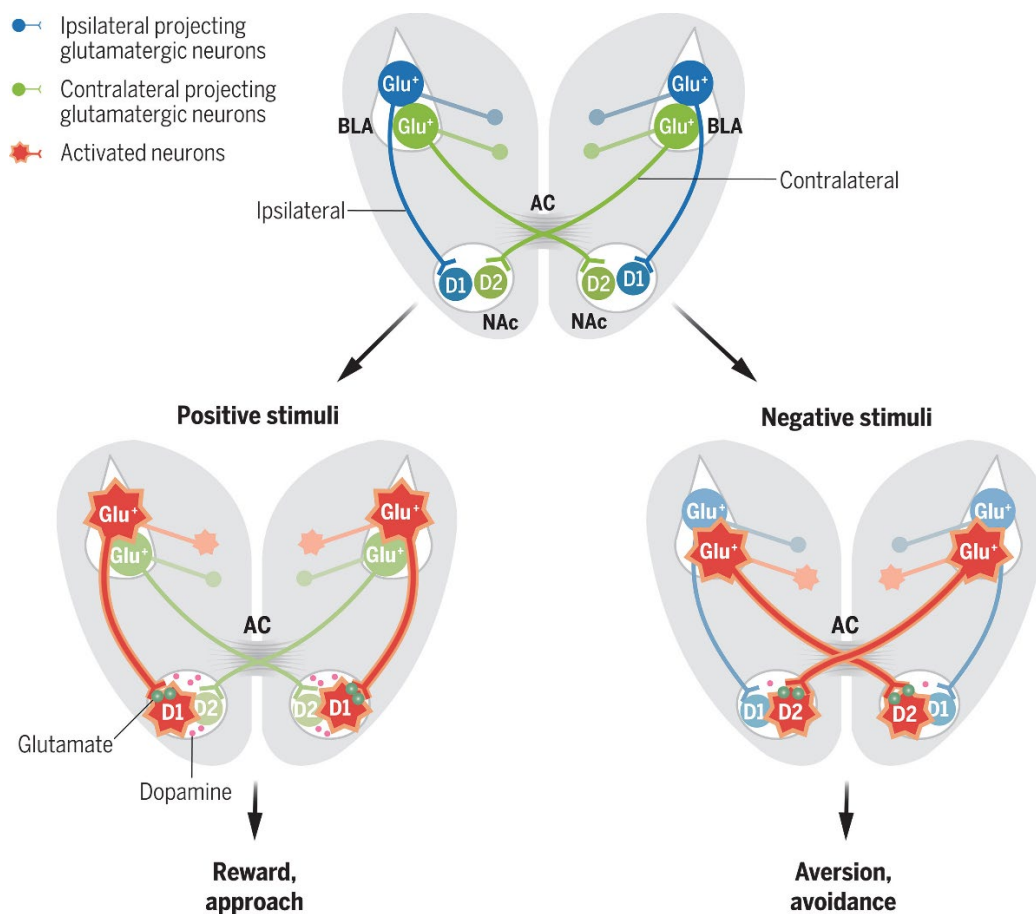
Los dos hemisferios cerebrales de los mamíferos están conectados por comisuras de axones. De las tres proyecciones comisurales principales, se cree que la comisura anterior tiene funciones críticas en el cerebro. Sin embargo, la importancia fisiológica de estas estructuras transhemisféricas, en particular la comisura anterior, es en gran parte desconocida. Mediante el rastreo de tractos anatómicos, se pueden detectar lesiones selectivas. **Tian et al** investigaron las contribuciones al comportamiento de las proyecciones de la amígdala basolateral (BLA) al núcleo accumbens contralateral (NAc). Encontraron que en el ratón las proyecciones BLA-NAc promovieron conductas de evitación desencadenadas por estímulos aversivos. Sin embargo, las proyecciones BLA-NAc ipsilaterales promovieron conductas apetitivas desencadenadas por estímulos de recompensa.

El cerebro de los mamíferos es simétrico y consta de dos hemisferios conectados por tres vías comisurales que recorren la línea media. De las tres proyecciones comisurales principales, la comisura anterior (AC) es la estructura más antigua del cerebro de los vertebrados. Sin embargo, la importancia fisiológica de estas estructuras transhemisféricas, en particular la AC, aún no se comprende bien.

Dada la estructura simetría de los núcleos en los dos hemisferios y la suposición general de que las conexiones entre los núcleos de cada hemisferio son en gran medida unilaterales, la mayoría de los estudios anteriores adoptaron enfoques que manipulaban simultáneamente las proyecciones o áreas cerebrales específicas en ambos hemisferios. Las funciones potenciales de las proyecciones contralaterales transhemisféricas y estas estructuras interhemisféricas han sido en gran medida descuidadas. La amígdala basolateral (BLA) desempeña un papel central en la codificación de la valencia emocional. En los últimos años, se han descubierto las proyecciones contralaterales interhemisféricas de la BLA a través de la vía AC, además de sus proyecciones ipsilaterales a el prosencéfalo. En este estudio, Tian y colegas investigaron el papel de la vía AC y las proyecciones de BLA al hemisferio contralateral en la codificación de la valencia emocional en ratones.

Los ratones con transección física en la AC en la línea media mostraron conductas de evitación y escape deterioradas, lo que sugiere que la vía transhemisférica a través de la AC son cruciales para las respuestas conductuales aversivas a los estímulos negativos. Mediante el mapeo de todo el cerebro con X-CLARITY, detectaron una vía distinta que se proyecta desde la BLA y cruza la AC hasta el núcleo accumbens (NAc) contralateral. Esta vía es independiente de las vías amigdalofugas ventrales y de la estría terminal conocidas, que se proyectan al NAc ipsilateral. El rastreo retrógrado y la secuenciación del ARNm asociado a los ribosomas revelaron que las neuronas BLA que proyectaban al NAc ipsilateral y contralateral constituían poblaciones segregadas con fenotipos moleculares distintos. Las proyecciones BLA-NAc ipsilaterales se activaron con estímulos gratificantes, mientras que las proyecciones BLA-NAc contralaterales se activaron con estímulos aversivos. La inhibición optogenética selectiva de las proyecciones BLA-NAc ipsilaterales suprimió las conductas de recompensa, mientras que la inhibición optogenética selectiva de las proyecciones BLA-NAc contralaterales perjudicó las conductas aversivas y de escape. Por el contrario, la activación optogenética selectiva de las proyecciones BLA-NAc ipsilaterales produjo preferencia por el lado emparejado con láser, mientras que la activación optogenética selectiva de las proyecciones contralaterales provocó evitación del lado emparejado con láser. Utilizando el rastreo anterógrado transsináptico y el registro fotométrico, se descubrió que las proyecciones BLA inervaban principalmente neuronas espinosas medianas positivas para D1 (D1-MSN) en el NAc ipsilateral y promovían la liberación de dopamina en el NAc, mientras que las proyecciones BLA inervaban principalmente neuronas D2-MSN en el NAc contralateral y reducían los niveles de dopamina en el NAc.

Estos hallazgos aportan nuevos conocimientos sobre el papel de la vía interhemisférica AC en el procesamiento de la información negativa y la facilitación del desarrollo de conductas de escape, que son esenciales para la supervivencia individual. Además, este estudio demuestra que las proyecciones BLA-NAc contralaterales tienen funciones distintas en comparación con sus contrapartes ipsilaterales en la respuesta a estímulos de diferente valencia, la regulación de la actividad de D1 y D2-MSN y la modulación de la liberación de dopamina, y su activación en última instancia da lugar a respuestas aversivas, lo que revela que el circuito BLA-AC-NAc interhemisférico desempeña un papel fundamental en la codificación de la valencia negativa.



Zhen Tian et al. *The interhemispheric amygdala-accumbens circuit encodes negative valence in mice.* Science, 8 Nov 2024, Vol 386, Issue 6722. DOI: [10.1126/science.adp7520](https://doi.org/10.1126/science.adp7520)

Las sacudidas del perro mojado y la vía espinoparabraquial

Las sacudidas de perros mojados (WDS) definen un comportamiento generalizado en animales peludos que se utiliza para eliminar agua e irritantes de la piel peluda. Sin embargo, el mecanismo que desencadena las WDS aún no se ha dilucidado por completo. Utilizando optogenética y protocolos de comportamiento, **Zhang et al** demostraron en ratones que los WDS se desencadenan por la activación mediada por Piezo2 de mecanorreceptores de umbral bajo de fibra C amielínica acoplados sinápticamente con neuronas espinoparabraquiales. La identificación de esta vía arroja luz sobre un comportamiento compartido común en animales peludos.

Muchos mamíferos peludos realizan oscilaciones rápidas de su cuerpo, llamadas sacudidas de perro mojado, para eliminar agua e irritantes de la piel peluda de su espalda. Los mecanismos somatosensoriales que subyacen a este comportamiento no están claros. Dawei Zhang y colegas mostraron que la mecanosensación dependiente de Piezo2 media las sacudidas de perro mojado evocadas por gotas de agua o aceite aplicadas a la piel peluda de la espalda de ratones. Los mecanorreceptores de umbral bajo de fibra C amielínica (C-LTMR) se activaron con gotas de aceite, y su activación optogenética provocó sacudidas de perro mojado. La ablación de C-LTMR atenuó este comportamiento. Además, los C-LTMR se acoplan sinápticamente a las neuronas espinoparabraquiales y la inhibición optogenética de las sinapsis de las neuronas espinoparabraquiales y de las neuronas excitadoras en el núcleo parabraquial afectó tanto a las sacudidas del perro mojado provocadas por las gotas de aceite como por los C-LTMR. Por lo tanto, una vía C-LTMR-espinoparabraquial promueve las sacudidas del perro mojado para eliminar el agua y los irritantes mecánicos de la piel peluda de la espalda.

Dawei Zhang et al. C-LTMRs evoke wet dog shakes via the spinoparabrachial pathway. Science, 7 Nov 2024, Vol 386, Issue 6722, pp. 686-692. DOI: [10.1126/science.adq8834](https://doi.org/10.1126/science.adq8834)

La movilización y multiplicación del ADN autólogo aceleran el descubrimiento de productos naturales a partir de bacterias

Los genes de resistencia a los antimicrobianos a menudo se agrupan dentro de plásmidos de resistencia, pequeñas piezas de ADN autorreplicantes que son independientes del cromosoma del huésped. Esta organización permite la rápida propagación de genes de resistencia entre especies bacterianas a través de la transferencia del plásmido. Inspirándose en estos sistemas, **Feng Xie y colegas** desarrollaron un sistema basado en CRISPR-Cas para trasladar grandes fragmentos de material genético de los cromosomas bacterianos a los plásmidos dentro de la misma célula. Este cambio permite la replicación y clonación de genes biosintéticos de microbios con los que puede resultar complicado trabajar. La expresión mejorada de grupos de genes, ya sea en el organismo nativo o en un sistema heterólogo, permitió la identificación de cuatro grupos de productos naturales no caracterizados previamente.

La resistencia como amenaza para la salud mundial está impulsada por mecanismos de propagación genética altamente eficaces. La transmisión de genes de resistencia a los antibióticos implica un proceso de varios pasos: movilización a través de secuencias de inserción o integrones, reubicación desde los cromosomas a elementos genéticos móviles y, por último, transferencia horizontal de genes entre microorganismos. El objetivo de los autores era imitar artificialmente este mecanismo para facilitar la “movilización-reubicación-transferencia” para fragmentos grandes de ADN en bacterias, como los grupos de genes biosintéticos (BGC) responsables de producir productos naturales.

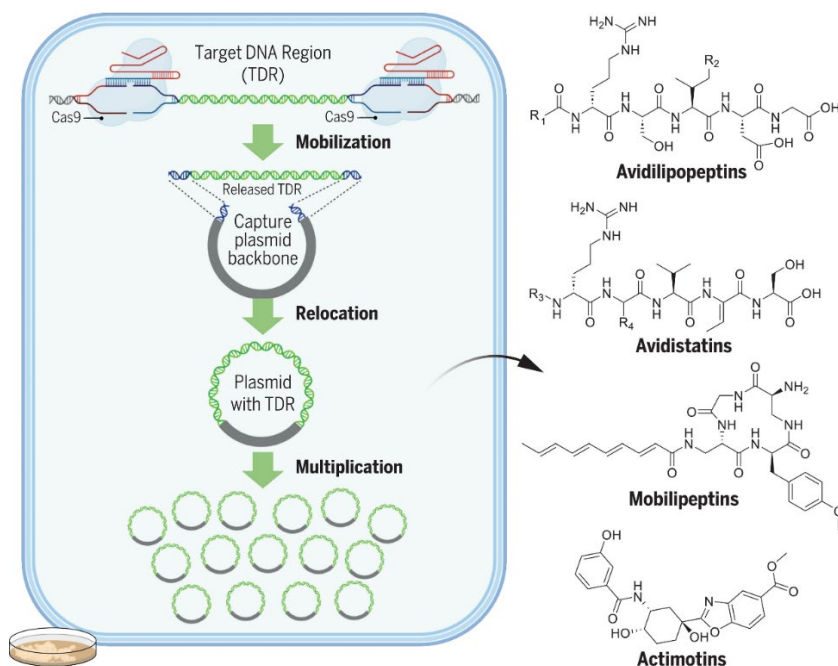
Para ellos desarrollaron ACTIMOT (Movilización y multiplicación *in vivo* avanzada de BGC mediada por Cas9) para movilizar, reubicar y multiplicar BGC dentro de las células bacterianas. Utilizaron repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) y la proteína 9 asociada a CRISPR (Cas9) para liberar grandes regiones de ADN objetivo y translocaron los BGC liberados a un plásmido a través de recombinación homóloga, lo que permitió su multiplicación dentro de la misma célula. Esta amplificación de BGC tiene un potencial inmenso para mejorar la producción de productos naturales, lo que conduce al descubrimiento de compuestos desconocidos.

Diseñaron dos conjuntos de plásmidos: la serie pRel para la movilización de BGC y la serie pCap para la reubicación y multiplicación de BGC. Como prueba de concepto, diseñaron dos plásmidos dirigidos a la actinorrodina BGC de 24 kb (Act) en *Streptomyces coelicolor* M145. Después de las conjugaciones, obtuvieron pCap-Act y observaron una mejora en la producción de actinorrodina en el mutante movilizado por Act, lo que demuestra la viabilidad de ACTIMOT.

Ampliando este enfoque, se aplicó ACTIMOT a la región de ADN objetivo de 48 kb Sav11 de *S. avidinii* DSM40526, que contiene dos BGC de sintetasa de péptidos no ribosómicos (NRPS) desconocidas. Utilizando el plásmido único mejorado ACTIMOT, ideado mediante la fusión de pRel y pCap, mejoraron la eficiencia e identificaron dos familias de péptidos previamente desconocidas: **avidistatinas** (1 a 7) y **avidilipopéptidos** (8 a 22). Además, aplicaron ACTIMOT al plásmido de 67 kb Sar13, que alberga un BGC críptico “ladderane”-NRPS de *S. armeniacus* DSM19369. La activación correspondiente del BGC condujo a un aumento de 40 veces en la producción de **mobilipeptina** (23 a 27), incluido su precursor de péptido cíclico críptico, lo que proporciona información sobre la biosíntesis de la familia BGC “ladderane”-NRPS.

Además, la aplicación de ACTIMOT a la proteína Sav17 de 149 kb de *S. avidinii* DSM40526 condujo al descubrimiento de **actimotinas** que contienen **benzoxazol** (29 a 40). Las actimotinas son producidas por un BGC actualmente impredecible ubicado dentro de Sav17, lo que resalta el potencial de ACTIMOT para desentrañar vías no reconocidas. Aunque un panel inicial de ensayos de bioactividad basados en células no detectó una actividad sustancial para la mayoría de los compuestos, la **actimotina J** exhibió una actividad estabilizadora de la transtiretina decente en un rango similar al del fármaco aprobado **tafamidis**, lo que sugiere que ensayos de detección de actividad adicionales podrían descubrir bioactividades de compuestos descubiertos por ACTIMOT.

Utilizando ACTIMOT, descubrieron cuatro clases de compuestos naturales no caracterizados sin la necesidad de alterar los BGC nativos. ACTIMOT moviliza y multiplica eficazmente los BGC, aumentando directamente los rendimientos de compuestos dentro de las especies nativas a través del efecto de la dosis génica, como lo demuestran los descubrimientos de **mobilipeptinas** y **actimotinas**. Cuando los BGC se reprimen en las cepas nativas, los BGC reubicados se pueden transferir a huéspedes genéticamente manejables para su producción, ejemplificados por **avidistatinas** y **avidilipopéptidos**. Las investigaciones futuras explorarán la adaptabilidad de ACTIMOT en otras especies y su potencial para liberar el vasto potencial genómico dentro de las fábricas de productos naturales. En general, este trabajo destaca la promesa de ACTIMOT en la aceleración del descubrimiento de productos naturales.



La selección sexual promueve el aislamiento reproductivo en las golondrinas comunes

La selección sexual puede tener efectos dramáticos en los fenotipos, pero vincular estos cambios con la especiación ha sido difícil. **Schiold et al** secuenciaron 336 golondrinas comunes (*Hirundo rustica*) para observar la base genética de los rasgos señal en poblaciones fenotípicamente divergentes. A pesar de la presencia de zonas híbridas donde se produjo el flujo genético entre poblaciones, los autores descubrieron que las variantes cercanas a los genes subyacentes a estos rasgos mostraban un vínculo entre cromosomas. El pequeño número de *loci* subyacentes a estos rasgos probablemente ha hecho que su vínculo sea más fácil de mantener y respalda la importancia de estos rasgos en la especiación final.

Evaluar cómo los rasgos sexuales y su base genética contribuyen a las barreras al flujo genético en el contacto secundario debido a los efectos sobre la aptitud híbrida sigue siendo fundamental para establecer un papel causal de la selección sexual en la especiación. El aprovechamiento de los sistemas naturales con variación intraespecífica en los rasgos sexuales en las primeras etapas del proceso de especiación es prometedor para identificar vínculos entre los patrones de variación fenotípica y genómica y la evolución del aislamiento reproductivo.

Estudios observacionales y experimentales indican que las golondrinas comunes (*Hirundo rustica*) son un modelo empírico sólido de selección sexual divergente y que la presencia de múltiples zonas híbridas entre poblaciones en Eurasia permite la investigación de barreras al flujo genético. Drew R. Schiold y colegas investigaron la variación genotípica y fenotípica en las golondrinas comunes para (i) mapear la base genética de los rasgos del plumaje utilizados en la señalización sexual, (ii) probar si los *loci* subyacentes a los rasgos sexuales han experimentado una selección sexual divergente en la alopatria y presentan barreras al flujo genético en el contacto secundario, y (iii) probar la predicción de que la selección sexual ha mantenido el desequilibrio de ligamiento (LD) entre los *loci* de barrera en el contacto secundario como resultado de sus efectos sobre la aptitud híbrida.

Secuenciaron los genomas de 336 golondrinas comunes muestreadas a lo largo de la distribución reproductiva de la especie y cuantificaron la variación en la coloración ventral y la longitud de la cola, dos rasgos señal utilizados en la elección de pareja. Las poblaciones difieren en estos rasgos y los híbridos entre las subespecies *rustica*, *tytleri* y *gutturalis* exhiben fenotipos que son intermedios entre o similares a las poblaciones parentales. La arquitectura genética del color ventral se concentra en el cromosoma 1A y el cromosoma Z, mientras que la variación fenotípica se explica en gran medida por la variación genotípica en 10 *loci*, incluidos los genes de melanogénesis KITLG, SLC45A2 y BNC2. La variación en la longitud de la cola se explica por *loci* en el cromosoma 2. Los *loci* de los rasgos sexuales (en particular los *loci* de color ventral) exhiben picos de alta diferenciación entre poblaciones y señales de selección positiva divergente en la alopatria. Investigaron además si los *loci* bajo selección sexual divergente contribuyen a las barreras al flujo genético en el contacto secundario utilizando análisis de clines geográficos y genómicos a través de transectos de zona híbrida, encontrando que los *loci* de rasgos sexuales constituyen barreras en las zonas híbridas *rustica-tytleri* y *rustica-gutturalis*, mientras que el flujo genético está menos restringido en el resto del genoma. Los clines para los *loci* de rasgos sexuales en estas zonas híbridas también muestran un alto grado de concordancia, en consonancia con la selección de combinaciones específicas de alelos de poblaciones parentales en híbridos. Finalmente, probaron si la selección ha generado un acoplamiento continuo de *loci* de barrera mediante la investigación de patrones de LD en zonas híbridas. Estas pruebas revelan una LD elevada entre los *loci* de barrera de rasgos sexuales en híbridos más allá de lo que se espera bajo mezcla sola, en consonancia con el acoplamiento genético de barreras como una propiedad emergente de la selección sexual divergente.

Estos hallazgos demuestran un papel importante de la selección sexual en la especiación a través del análisis de la base genómica de los rasgos de las señales sexuales en las golondrinas comunes, evidencia de selección divergente en el aislamiento geográfico y evidencia de que los *loci* subyacentes a los rasgos involucrados en el aislamiento precigótico representan barreras para el flujo genético. Estos resultados respaldan aún más la conclusión de que el acoplamiento genético de los *loci* de los rasgos sexuales generados por la selección promueve el aislamiento reproductivo tras el contacto secundario.

Drew R. Schiold et al. Sexual selection promotes reproductive isolation in barn swallows. Science, 13 Dec 2024, Vol 386, Issue 6727. DOI: 10.1126/science.adj8766



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Brecha diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer

La introducción en la práctica clínica de un tratamiento modificador de la enfermedad de Alzheimer ha comenzado a brindar esperanza a millones de personas que viven con la enfermedad. Sin embargo, ahora se necesita un esfuerzo concertado y coordinado entre los gobiernos, las organizaciones sin fines de lucro, los investigadores y el sector privado para abordar los desafíos de la prestación de atención en todo el mundo si se quiere que esta esperanza se convierta en realidad. En particular, el diagnóstico oportuno y preciso es crucial para acceder al tratamiento y planificar el futuro. Los métodos de diagnóstico actuales, como la neuroimagen y el análisis del LCR, a menudo son inaccesibles debido a los altos costes y la escasez de profesionales de la salud calificados, en particular en los países de ingresos bajos y medios (LMIC). En vista de la creciente evidencia que respalda el uso de biomarcadores basados en la sangre en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, la OMS ha publicado un documento, *Características preferidas del producto (PPC) de los diagnósticos de biomarcadores basados en la sangre para la enfermedad de Alzheimer*, en el que se describen los parámetros clave necesarios para la implementación global y el rendimiento clínico óptimo de dichos biomarcadores. Los avances en los biomarcadores basados en la sangre podrían cerrar la brecha diagnóstica, especialmente en los países de ingresos bajos y medios; sin embargo, este progreso debe ser seguido con políticas, recursos y estrategias integrales para abordar la accesibilidad del tratamiento, el apoyo a los cuidadores y la integración de nueva evidencia en la práctica clínica.

Las PPC son documentos técnicos en los que la OMS define los atributos preferidos de los productos de diagnóstico para fines regulatorios, de políticas y de implementación clínica. Tienen como objetivo alentar la innovación y el desarrollo de productos para su uso en entornos globales. En consonancia con este enfoque, el nuevo PPC destaca la importancia de desarrollar herramientas de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer y la demencia para su uso en un entorno clínico que sean accesibles, asequibles y adecuadas para su implementación en los países de ingresos bajos y medios. Los factores que deben considerarse incluyen: el uso previsto y la población objetivo; el coste del equipo y los reactivos químicos; la infraestructura física; cuestiones logísticas (por ejemplo, transporte y distribución); condiciones de almacenamiento; disponibilidad y experiencia de la fuerza laboral (por ejemplo, capacidad clínica y de laboratorio); tipos de muestras y su estabilidad; y simplicidad de uso. El PPC señala que la capacitación de los profesionales de la salud será esencial para garantizar el uso y la interpretación adecuados de los resultados de las herramientas de diagnóstico recientemente desarrolladas. Sin embargo, se necesitarán recursos y apoyo para implementar programas de capacitación de manera efectiva y garantizar la escalabilidad de la capacitación en diferentes sistemas de atención de la salud. El proceso de diagnóstico también debe incluir un apoyo posdiagnóstico integral para optimizar la cognición y el bienestar de las personas que viven con la enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores.

El PPC aborda el desarrollo de biomarcadores principalmente para la enfermedad de Alzheimer; debido a la escasa evidencia, no cubre ampliamente los ensayos de biomarcadores para la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal o la demencia vascular. Además, los resultados prometedores para los biomarcadores basados en la sangre se derivan principalmente de entornos de investigación altamente controlados y cohortes que consisten predominantemente en personas blancas de origen europeo. El rendimiento de los biomarcadores debe validarse en entornos clínicos del mundo real en diversos grupos étnicos y en las regiones donde se implementarán.

El diagnóstico es una de las áreas priorizadas por *DAVOS Alzheimer's Collaborative (DAC)*, una iniciativa global lanzada en 2021 por el Foro Económico Mundial y la *Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease*. El DAC tiene como objetivo impulsar la colaboración internacional en la investigación del Alzheimer, acelerar el desarrollo de diagnósticos, tratamientos y modelos de atención en todo el mundo y promover soluciones equitativas en los países de ingresos bajos y medios, a través de tres programas. El primer programa tiene como objetivo crear cohortes globales

diversas para facilitar la investigación. El segundo programa, a través de la creación de una red mundial de ensayos clínicos y una plataforma tecnológica que vinculará los sitios de ensayos internacionales, tiene como objetivo acelerar el desarrollo de medicamentos. Con el tercer programa, el DAC está invirtiendo en sistemas de atención médica y proveedores de soluciones para optimizar el diagnóstico.

La aceleración de la investigación y el desarrollo es esencial para abordar la carga mundial de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se necesita la colaboración entre los gobiernos, las organizaciones sin fines de lucro, los investigadores y el sector privado para proporcionar estrategias para implementar nuevas herramientas de diagnóstico en los países de ingresos bajos y medios, para garantizar que estas herramientas sigan siendo rentables y para combatir el estigma y generar conciencia. También se necesitan pautas que aborden las implicaciones éticas de las pruebas generalizadas de biomarcadores en un entorno clínico. Si bien los avances en los biomarcadores basados en la sangre podrían transformar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, se necesitan estrategias integrales para una implementación global exitosa que garantice que beneficie a todos.

Editorial. The Lancet Neurology. Bridging the diagnostic gap in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 1, 1, 2024.

Inmunoterapia pasiva anti-amiloide β en la enfermedad de Alzheimer

Con la llegada de la primera inmunoterapia pasiva dirigida contra el β amiloide modificador del curso clínico para la enfermedad de Alzheimer, surgen preguntas sobre quién, cuándo y cómo tratar. **Michael T Heneka, David Morgan and Frank Jessen** describen brevemente la base patogénica y los datos preclínicos que, hace más de dos décadas, iniciaron el desarrollo de esta terapia de vacunación. Analizan los resultados de los ensayos clínicos de aducanumab, lecanemab y donanemab. También revisan las recomendaciones de uso apropiado de estos nuevos tratamientos en la selección de pacientes y el control de la seguridad. Además, se informan las estimaciones del número de pacientes que calificarán para el tratamiento en relación con los criterios de inclusión y exclusión y las estimaciones sobre la preparación de los sistemas de atención de la salud para identificar a los pacientes adecuados y proporcionar el tratamiento. En opinión de los autores, estamos experimentando un cambio fundamental desde la atención de la demencia de Alzheimer basada en el síndrome al tratamiento temprano de la enfermedad de Alzheimer guiado por biomarcadores. Este cambio requiere ajustes sustanciales de la infraestructura y los recursos, pero también promete lograr eventualmente una desaceleración sustancial de la progresión de la enfermedad y retrasar la demencia.

Heneka, Michael T et al. Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease—opportunities and challenges. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2198 – 2208, 2024.

División de opiniones sobre el Lecanemab

Después de más de un siglo desde que Alois Alzheimer describió una “enfermedad inusual de la corteza cerebral”, el desarrollo de medicamentos para alterar el curso de la enfermedad de Alzheimer es un avance monumental. Sin embargo, el acceso al lecanemab, el primer medicamento modificador de la enfermedad, ha sido aprobado en algunas regiones y rechazado en otras, lo que pone de relieve amplias divisiones dentro de la comunidad médica. Aunque los debates sobre la eficacia y seguridad del lecanemab son necesarios, los reguladores y los médicos deben permanecer receptivos a nuevas evidencias y avances que tienen el potencial de transformar las vidas de las personas con enfermedad de Alzheimer. El lecanemab, un anticuerpo monoclonal contra la beta-amiloide, la proteína que se acumula en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 2023 para pacientes con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer temprana y patología beta-amiloide confirmada según un ensayo que mostró una reducción del 27% en el deterioro cognitivo durante 18 meses en

comparación con placebo, lo que equivale a una desaceleración de 6 meses de la progresión de la enfermedad. La aprobación regulatoria siguió en Japón, China, Corea del Sur e Israel. Pero el 26 de julio de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) anunció que había rechazado la aprobación de comercialización de lecanemab basándose en su evaluación de los mismos datos, afirmando que los beneficios del fármaco no superaban sus posibles daños. La eliminación de la beta-amiloide puede provocar anomalías en las imágenes relacionadas con la amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés) (edema y derrames o microhemorragias), que a menudo son leves pero en casos raros pueden ser fatales y requieren una estrecha vigilancia. El 22 de agosto, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido aprobó el uso de lecanemab en personas con enfermedad de Alzheimer temprana, excepto en el caso de los portadores homocigotos de APOE ε4, que tienen el mayor riesgo de ARIA. Pero al mismo tiempo, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) determinó que, aunque "tuvo un efecto de tratamiento clínicamente significativo", el fármaco no era rentable. Además del coste del propio lecanemab (cuyo precio es de 27.500 dólares estadounidenses al año en los EE. UU.), el NICE tuvo en cuenta el coste de los diagnósticos, la genotipificación de APOE para establecer la elegibilidad del tratamiento, las infusiones intravenosas quincenales del fármaco y las resonancias magnéticas periódicas para detectar ARIA, lo que elevó el coste total considerablemente por encima del umbral del NICE.

Disminuir la velocidad del deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer temprana puede tener un enorme impacto en la calidad de vida de los cuidadores, pero no se sabe con certeza si el NICE está adecuadamente equipado para estimar este efecto. También se necesitan urgentemente datos de más de 18 meses para averiguar si el efecto modificador de la enfermedad del lecanemab se acumula con el tiempo. El período de consulta para la evaluación del NICE finalizó el 20 de septiembre, y se espera que la publicación de la guía final se realice en 2025. El fabricante de lecanemab, los médicos y las sociedades médicas han apelado contra el rechazo de la EMA, y se espera una decisión final en las próximas semanas.

Es hora de que haya un debate abierto entre todas las partes interesadas relevantes sobre cómo se puede hacer que el lecanemab esté disponible de una manera segura y más rentable. Por ejemplo, se ha demostrado que los análisis de sangre que miden la tau fosforilada son tan eficaces como las pruebas de LCR para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer y podrían reemplazar las exploraciones PET-amiloide. La FDA está revisando por vía rápida una formulación subcutánea de lecanemab, con beneficios para los pacientes, pero también en los costes. Y la secuenciación ultrarrápida de resonancia magnética podría ser una forma más pragmática de monitorear los eventos adversos. El acceso controlado al lecanemab en poblaciones con una necesidad no satisfecha particularmente importante, como las personas con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano para quienes se podría presentar un argumento más sólido en el análisis de coste-beneficio, proporcionaría información importante.

Algunas personas aún tienen la idea errónea de que la demencia es una parte normal del envejecimiento. La enfermedad de Alzheimer es mortal: casi 2 millones de personas en todo el mundo mueren por esta y otras demencias cada año. Muchas personas con enfermedad de Alzheimer no reciben un diagnóstico formal y la aparición de biomarcadores en sangre y LCR podría ayudar a llenar este vacío. Se necesitan cambios radicales para garantizar que las personas con problemas cognitivos sean derivadas rápidamente a atención especializada para evaluación, incluido el acceso a diagnóstico y tratamiento basados en la biología.

Los informes de los medios de comunicación que describen al lecanemab como un "medicamento milagroso" no son de ayuda. Pero el desarrollo del primer tratamiento modificador de la enfermedad de Alzheimer es un momento tremendo para la ciencia y para la sociedad. El campo de la enfermedad de Alzheimer está en un estado de cambio que no se refleja en las decisiones binarias de los reguladores. Se están acumulando rápidamente nuevas evidencias sobre la patogénesis, los biomarcadores y los tratamientos de las enfermedades y la comunidad debe mantener la mente abierta mientras la ciencia nos guía en una dirección nueva y potencialmente emocionante.

The Lancet. Divisions over lecanemab: keeping an open mind. The Lancet, Volume 404, Issue 10458, 1077, 2024.

Cronología de la enfermedad de Alzheimer sintomática en personas con síndrome de Down

Los adultos con síndrome de Down corren el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Los estudios de cohorte de historia natural han caracterizado la progresión de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down, con un enfoque en la PET- β amiloide y la PET-tau. **Emily K Schworer, Matthew D Zammit, Jiebiao Wang, Benjamin L Handen, Tobey Betthausen, Charles M Laymon y colegas** estudiaron biomarcadores de imagen bien caracterizados en una gran cohorte de personas con síndrome de Down, para examinar la cronología de la enfermedad de Alzheimer sintomática en función de los años estimados desde la detección en la PET de la positividad de β amiloide, denominada aquí edad amiloide, y en relación con la carga de tau evaluada por PET.

En este estudio de cohorte prospectivo, longitudinal y observacional, se recopilaron datos en cuatro sitios de investigación universitaria en el Reino Unido y EE. UU. como parte del estudio *Alzheimer's Biomarker Consortium–Down Syndrome* (ABC–DS). Los participantes elegibles tenían 25 años o más con síndrome de Down, tenían una edad mental de al menos 3 años (según una prueba de coeficiente intelectual estandarizada) y tenían trisomía 21 (completa, en mosaico o translocación) confirmada mediante cariotipo. Los participantes fueron evaluados dos veces entre 2017 y 2022, con aproximadamente 32 meses entre las visitas. Los participantes se sometieron a exploraciones PET-amiloide y PET-tau, y se sometieron a una evaluación cognitiva con la Prueba de Recuerdo con Clave Modificada (mCRT) y el Examen del Estado Mental del Síndrome de Down (DSMSE) para evaluar el funcionamiento cognitivo. Los socios del estudio completaron el Grupo de Trabajo Nacional de Detección Temprana de Demencia (NTG-EDSD). Se utilizaron modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre la edad amiloide (donde 0 años equivalía a 18 centiloides) y mCRT, DSMSE, NTG-EDSD y PET tau al inicio y en el seguimiento de 32 meses. Se utilizó la regresión de palitos rotos para identificar la edad amiloide que correspondía a disminuciones en el rendimiento cognitivo y aumentos en PET tau después del inicio de la positividad de β amiloide.

167 adultos con síndrome de Down, de los cuales 92 tenían datos longitudinales, fueron incluidos en los análisis. Las regresiones lineales generalizadas mostraron asociaciones cuadráticas significativas entre la edad amiloide y el rendimiento cognitivo y asociaciones cúbicas entre la edad amiloide y la tau, tanto al inicio como en el seguimiento de 32 meses. Utilizando modelos de regresión de tiras rotas, se detectaron diferencias en las puntuaciones totales de mCRT a partir de los 2.7 años (intervalo de credibilidad del 95% [ICr] de 0.2 a 5.4; equivalente a 29.8 centiloides) después del inicio de la positividad de β amiloide en los modelos transversales. Con base en los datos transversales, los aumentos en la deposición de tau comenzaron una media de 2.7–6.1 años (equivalente a 29.8–47.9 centiloides) después del inicio de la positividad de β amiloide. Se observó un deterioro cognitivo leve a una edad amiloide media de 7.4 años (DE 6.6; equivalente a 56.8 centiloides) y se observó demencia a una edad amiloide media de 12.7 años (5.6; equivalente a 97.4 centiloides).

Hay un breve plazo hasta el deterioro cognitivo inicial y la demencia desde el inicio de la positividad de β amiloide y la deposición de tau en personas con síndrome de Down. Este plazo recientemente establecido basado en la edad amiloide (o valores centiloide equivalentes) es importante para la práctica clínica y para informar el diseño de ensayos clínicos de la enfermedad de Alzheimer, y evita las limitaciones de los plazos basados en la edad cronológica.

Financiación: Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y el Instituto Nacional para la Salud Infantil y el Desarrollo Humano.

Schworer, Emily KAizenstein, Howard et al. Timeline to symptomatic Alzheimer's disease in people with Down syndrome as assessed by amyloid-PET and tau-PET: a longitudinal cohort study. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 12, 1214 – 1224, 2024.

El estigma de la demencia

El estigma y la falta de conocimiento sobre la demencia son barreras para el diagnóstico oportuno de la enfermedad y para el tratamiento y la atención adecuados. El Informe Mundial sobre el Alzheimer 2024 de ADI documenta los cambios globales en las actitudes hacia la demencia en los últimos 5 años. Los datos ponen de relieve la naturaleza multifacética del estigma relacionado con la demencia y son un claro indicador de los desafíos que enfrentan las personas que viven con esta afección.

El informe ADI 2024 es una continuación de su informe inaugural sobre actitudes ante la demencia de 2019. Este informe inicial tenía el ambicioso objetivo de definir un punto de referencia mundial para el estigma de la demencia y, para alcanzar ese objetivo, ADI realizó una encuesta mundial, en asociación con la *London School of Economics and Political Science* (LSE), en 155 países (el 75% de los cuales eran países de altos ingresos [PIA]), en la que se recogieron las respuestas de 68 000 personas que viven con demencia, cuidadores, profesionales de la salud y el público en general. Para el informe de 2024, ADI y LSE han realizado una nueva encuesta mundial, esta vez en 166 países (el 42% eran países de ingresos bajos y medios [LMIC]) y con más de 40 000 encuestados. El nuevo informe describe los cambios en el conocimiento, las actitudes y el comportamiento con respecto a la demencia a lo largo de los 5 años intermedios.

Una de las conclusiones clave de los informes de ADI de 2019 y 2024 es que casi dos tercios de los profesionales de la salud creen que la demencia es una parte normal del envejecimiento. El hecho de que esta proporción haya cambiado poco en los últimos 5 años, aumentando ligeramente del 62% al 65%, indica que existe una importante brecha de conocimiento que debe abordarse. El mensaje de que la demencia es causada por cambios patológicos en el cerebro que eventualmente conducen al deterioro cognitivo debe llegar a los profesionales de la salud, así como al público en general (el 80% de los cuales también cree que la demencia es parte del envejecimiento normal, frente al 66% en 2019).

Un hallazgo positivo del informe ADI 2024 fue que el conocimiento sobre la reducción del riesgo de demencia ha aumentado en los últimos 5 años. Sin embargo, a pesar de la creciente conciencia de los factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia, alrededor del 25% de los encuestados en la encuesta de 2024 todavía creen que la afección no se puede prevenir. Por el contrario, el conocimiento sobre la prevención de la demencia podría estar aumentando el estigma sobre el desarrollo de una enfermedad potencialmente evitable. El estigma relacionado con la demencia puede manifestarse de diversas formas, y el informe ADI 2024 se centra en cuatro tipos diferentes: público, propio, estructural y de afiliación. El estigma público se relaciona con la percepción que el público en general tiene de las personas con demencia, que puede incluir estereotipos negativos, prejuicios y discriminación. El autoestigma ocurre cuando una persona con demencia siente vergüenza por sus síntomas y puede aislarse de la sociedad. El estigma estructural puede incluir políticas y regulaciones que perjudican a las personas con demencia, como la imposibilidad de acceder a la atención social. El estigma de afiliación lo experimentan los cuidadores y los miembros de la familia y puede causar aislamiento social. Lamentablemente, el informe ADI 2024 muestra que algunas actitudes hacia la demencia no han mejorado entre el público en general desde 2019. Un tercio de los encuestados cree que las personas con demencia son peligrosas y dos tercios piensan que son impulsivas e impredecibles. Alrededor del 40% piensa que la enfermedad es causada por una falta de apoyo familiar. Sin embargo, más del 90% cree en la importancia de un diagnóstico médico y que la vida de las personas con demencia puede mejorar. Por lo tanto, es fundamental mejorar las actitudes y creencias erróneas sobre la demencia, así como el conocimiento sobre la prevención. En los países de ingresos bajos y medios, las personas con demencia tienen más probabilidades que las de los países de ingresos altos de buscar atención médica en etapas posteriores de su enfermedad debido a la falta de conocimiento, el miedo y el estigma que rodea a las personas con trastornos neurológicos.

Dado que se prevé que el número de personas que viven con demencia aumente a 153 millones para 2050, la necesidad de abordar el estigma relacionado con la demencia se ha vuelto urgente. Es necesario actuar en múltiples niveles. Por ejemplo, las campañas de concienciación dirigidas a grupos de apoyo podrían ayudar a reducir el estigma público, y se justifica la investigación de intervenciones para reducirlo a fin de contribuir al desarrollo de políticas, programas y sistemas de salud inclusivos. Los datos del informe de ADI podrían servir de base para nuevas estrategias de promoción.

The Lancet Neurology, Editorial. Dementia-related stigma is still pervasive. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 11, 1063, 2024.

Enfermedad de Parkinson

Genética de la enfermedad de Parkinson a nivel mundial

El conocimiento sobre la base genética de la enfermedad de Parkinson ha crecido enormemente desde el descubrimiento de la primera forma monogénica, causada por una mutación en la α -sinucleína, y con la posterior identificación de otros múltiples genes causantes y *loci* asociados. Los estudios genéticos proporcionan información sobre la heterogeneidad fenotípica y la distribución global de la enfermedad de Parkinson. Al arrojar luz sobre los mecanismos biológicos subyacentes, la genética facilita la identificación de nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos. Varios ensayos clínicos de terapias basadas en la genética están en curso o son inminentes. Los programas internacionales en poblaciones que han estado subrepresentadas en la investigación genética de la enfermedad de Parkinson están fomentando la colaboración y el desarrollo de capacidades, y ya han generado nuevos hallazgos. Aún quedan muchos desafíos para la investigación genética en estas poblaciones, pero abordarlos brinda oportunidades para obtener una comprensión más completa y equitativa de la enfermedad de Parkinson a nivel mundial. Estos avances facilitan la integración de la genética en la clínica, para mejorar el manejo del paciente y la medicina personalizada, como señalan **Shen-Yang Lim, Ai Huey Tan, Azlina Ahmad-Annuar, Njideka Ulunma Okubadejo, Katja Lohmann, Huw R Morris y colegas** en un excelente trabajo muy bien documentado.

Introducción

En las últimas tres décadas se ha avanzado mucho en la comprensión de la arquitectura genética de la enfermedad de Parkinson y el conocimiento sobre sus mecanismos biológicos. En particular, la evidencia sobre el papel de la agregación de α -sinucleína, la disfunción mitocondrial y lisosomal y las respuestas inmunes maladaptativas ha aumentado notablemente. Se anticipa que estos avances permitirán el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad. Las tecnologías para interrogar la base genética de los rasgos fenotípicos y las enfermedades continúan avanzando, mientras que el coste de la secuenciación de próxima generación ha disminuido sustancialmente; las pruebas genéticas también han sido impulsadas por programas de investigación genética colaborativa de la enfermedad de Parkinson. La creciente disponibilidad de pruebas genéticas y los intensos esfuerzos de investigación sobre biomarcadores de la enfermedad de Parkinson y ensayos clínicos están llevando la genética a la corriente principal de la práctica clínica diaria. A escala internacional, la mayor parte de la investigación genética se ha centrado en poblaciones de ascendencia europea, lo que ha dado lugar a una relativa ausencia de poblaciones no europeas en estudios a gran escala.

Poblaciones que están subrepresentadas en la investigación genética

Aproximadamente el 80% de los individuos en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), a partir de 2019, eran de ascendencia europea (a pesar de comprender solo alrededor del 16% de la población mundial). Las últimas cifras de marzo de 2024 muestran que el desequilibrio no ha disminuido, sino que, de hecho, se ha ampliado: el 94.5% de los individuos en GWAS eran de ascendencia europea, el 3.7% de ascendencia asiática, el 0.4% de ascendencia hispana o latina, el 0.2% de ascendencia africana y el 0.7% de otras ascendencias o ascendencias mixtas. Por lo tanto, las poblaciones no europeas suelen ser designadas como subrepresentadas. Sin embargo, aunque las naciones europeas ricas y tecnológicamente avanzadas (principalmente Francia, Alemania, Italia y el Reino Unido) y los EE. UU. han sido pioneras en los estudios genéticos, otros países europeos (particularmente del este) apenas han sido explorados desde esta perspectiva. Poblaciones como las de Finlandia e Islandia han sido estudiadas intensivamente, pero son bastante únicas genéticamente debido a su aislamiento relativo y a los acervos genéticos homogéneos resultantes de factores históricos, como los efectos fundadores y el flujo genético externo limitado, y han sido una rica fuente de descubrimientos genéticos. Se ha realizado un número considerable de estudios genéticos en poblaciones no europeas, en particular poblaciones del este de Asia, como en los chinos han (en China, Singapur y Taiwán) y las poblaciones japonesas.

Los países de ingresos bajos y medios (según la clasificación de ingresos per cápita del Banco Mundial) pueden calificarse de subrepresentados. Sin embargo, esta terminología no es ideal. Por ejemplo, Japón, Singapur y Taiwán son países de ingresos altos, mientras que China se considera actualmente un país de ingresos medios altos, pero ha realizado numerosos estudios genéticos. En una revisión sistemática de publicaciones sobre genética de la enfermedad de Parkinson en poblaciones subrepresentadas hasta octubre de 2021 (n = 1037), China representó una gran cantidad (n = 469) de los artículos. Por el contrario, muchos países designados como de altos ingresos, como los de Medio Oriente (p. ej., Arabia Saudita), América del Sur y América Central (p. ej., Chile), el Sudeste Asiático (p. ej., Brunei) y Oceanía (p. ej., Guam), han producido pocas publicaciones sobre genética en general y genética de la enfermedad de Parkinson específicamente. Además, comunidades considerables en países de altos ingresos están subrepresentadas en la investigación genética. Estas comunidades incluyen personas de ascendencia africana o hispana en los EE. UU., grupos indígenas (p. ej., aborígenes en Australia y maoríes en Nueva Zelanda) y grupos de migrantes y refugiados en Europa (p. ej., afganos en Alemania o gitanos en Eslovaquia).

Enfermedad de Parkinson monogénica y esporádica

El descubrimiento de una mutación en el gen de la α -sinucleína (SNCA) en 1997 demostró indiscutiblemente una causa genética en un subconjunto de pacientes con enfermedad de Parkinson. Varias causas genéticas detrás de las formas monogénicas o mendelianas de la enfermedad de Parkinson ahora están bien establecidas. En estos pacientes, la causa de la enfermedad de Parkinson se atribuye a variantes patogénicas raras en un solo gen. Estos genes, en orden cronológico de descubrimiento, incluyen SNCA, LRRK2 y VPS35, que se han vinculado a la enfermedad de Parkinson autosómica dominante, a veces con penetrancia reducida; y PRKN, PARK7 (también conocido como DJ-1) y PINK1, que se han relacionado con la enfermedad de Parkinson autosómica recesiva, generalmente de aparición temprana (edad de inicio <50 años). En 2024, se ha descrito a RAB32 como un gen nuevo que causa la enfermedad de Parkinson autosómica dominante.

Otras formas autosómicas recesivas de parkinsonismo de inicio temprano o juvenil relacionadas con PLA2G6, ATP13A2, FBX07, SYNJ1, DNAJC6, VPS13C, PTPA y DAGLB pueden presentarse como enfermedad de Parkinson, pero suelen ir acompañadas de características atípicas, como demencia temprana, discapacidad intelectual, convulsiones epilépticas, signos piramidales o parálisis de la mirada. Estos trastornos suelen tener una edad de inicio incluso más temprana (edad media de 24 años) que los casos relacionados con PRKN, PINK1 y DJ-1, con edades medias de inicio de 31, 32 y 27 años, respectivamente. En particular, la mayoría de los descubrimientos originales de variantes genéticas asociadas con el parkinsonismo atípico autosómico recesivo se realizaron en poblaciones por lo demás subrepresentadas: ATP13A2 en Chile y Jordania; FBX07 y SYNJ1 en iraní; DNAJC6 en árabe-palestino; VPS13C en turco; PTPA en sudafricano y libio; y DAGLB en poblaciones chinas. Esta observación podría deberse a las altas tasas de consanguinidad y al gran tamaño de las familias en muchas de estas poblaciones, que facilitan la identificación de las variantes genéticas causales. La base de datos de mutaciones genéticas de la *Movement Disorder Society* (MDSGene), que recopila informes en idioma inglés de pacientes con trastornos del movimiento monogénicos, revela que el número global de pacientes notificados con trastornos parkinsonianos atípicos autosómicos recesivos (y en cierta medida también enfermedad de Parkinson autosómica recesiva de inicio temprano) en poblaciones que de otro modo estarían subrepresentadas supera en número a los de las poblaciones de ascendencia europea.

La proporción de pacientes con enfermedad de Parkinson que albergan variantes patogénicas se ha estimado de forma variable en aproximadamente el 5-15%, pero podría ser considerablemente más alta (>40-50%) en algunas poblaciones, o más baja en otros estudios (por ejemplo, basados en la comunidad). El rendimiento también depende del número de genes analizados, por ejemplo, si se centra en genes establecidos vinculados a la enfermedad de Parkinson o cuando se examina la presencia de un panel neurodegenerativo con 50 genes o más.

Aunque los estudios genéticos se centraron inicialmente en la enfermedad de Parkinson familiar, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han permitido investigaciones de la asociación

entre variantes genéticas comunes, típicamente polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), y en los últimos 1-2 años, también variantes estructurales (duplicaciones, deleciones o inversiones de tramos de ADN), con el riesgo de enfermedad de Parkinson idiopática. Idiopático en este contexto denota el escenario más típico de la enfermedad que ocurre esporádicamente más tarde en la vida, en el que se cree que una interacción compleja de factores genéticos, ambientales, de envejecimiento y otros subyace al desarrollo de la enfermedad. Hasta ahora, se ha demostrado que más de 100 variantes genéticas aumentan el riesgo de enfermedad de Parkinson. Estos estudios, que utilizan datos genotipados e imputados al genotipo de cientos de miles a varios millones de SNPs, sin ninguna hipótesis a priori, han proporcionado conocimientos sobre la arquitectura genética de la enfermedad de Parkinson idiopática. Se han identificado múltiples vías asociadas con la enfermedad de Parkinson, incluidas las implicadas en los mecanismos inmunoinflamatorios; el plegamiento y agregación incorrecta de proteínas; la función endosómica, lisosómica y mitocondrial; el tráfico intracelular y de membrana; el ensamblaje del citoesqueleto; la transmisión sináptica; el metabolismo de los lípidos; las modificaciones postraduccionales de las proteínas; y apoptosis. Se seguirán acumulando nuevos hallazgos a medida que los tamaños de muestra para este tipo de estudio aumenten a cientos de miles, como se ha visto en otras enfermedades. Sin embargo, para muchos *loci*, sus efectos en las vías moleculares posteriores aún deben dilucidarse.

Un hallazgo notable, que también se reconoce en otros trastornos, es una convergencia aparente de los mecanismos subyacentes a las formas monogénicas y complejas de la enfermedad. Varios de los genes que causan la enfermedad de Parkinson monogénica también se detectan en GWAS (por ejemplo, *SNCA*, *LRRK2*, *GBA1* y *VPS13C*). Estas señales de GWAS generalmente se asignan a regiones genómicas no codificantes, principalmente intergénicas, que se cree que dan como resultado alteraciones relativamente sutiles en la expresión de genes (y en última instancia de proteínas) en lugar de cambios en la secuencia de proteínas. Así, por ejemplo, las variantes de riesgo en *SNCA* y *LRRK2* podrían dar como resultado pequeñas aumentos en la expresión o actividad de sus respectivas proteínas, lo que lleva a una patogénesis convergente con formas monogénicas que involucran multiplicaciones de *SNCA* (donde la expresión de *SNCA* fue al menos 1.5 veces mayor) o mutaciones activadoras de quinasas en *LRRK2*. Esta noción de que los genes mutados que causan la enfermedad de Parkinson también están involucrados en la patogénesis de la enfermedad esporádica se conoce como la hipótesis del *locus* de riesgo pleomórfico. Una implicación importante de esta convergencia es que las futuras terapias dirigidas a genes que se encuentren útiles en la enfermedad de Parkinson monogénica también podrían implementarse potencialmente en el grupo mucho más grande de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Sin embargo, probablemente se necesitaría una mayor estratificación de los participantes sobre la base de los mecanismos predominantes (p. ej., lisosomal o mitocondrial) en estudios clínicos de este grupo más heterogéneo de pacientes.

Genotipos que se encuentran con frecuencia en la práctica clínica

La enfermedad de Parkinson relacionada con *LRRK2* es la forma más común de enfermedad de Parkinson autosómica dominante, seguida de la enfermedad de Parkinson asociada con variantes en *GBA1*, que es el gen de riesgo encontrado con mayor frecuencia en la mayoría de las poblaciones estudiadas hasta la fecha. La enfermedad de Parkinson relacionada con *PRKN* y *PINK1* son las formas autosómicas recesivas más comunes.

LRRK2 La enfermedad de Parkinson autosómica dominante *LRRK2* tiene una alta prevalencia en algunas poblaciones. Se cree que surgió de antiguos eventos fundadores en Medio Oriente y Europa hace varios milenios, la variante *LRRK2* p.Gly2019Ser tiene una frecuencia de aproximadamente el 40% en casos familiares y esporádicos en la población árabe-bereber en el norte de África (Argelia, Marruecos y Túnez), y aproximadamente el 15% entre los pacientes judíos asquenazíes con enfermedad de Parkinson. La prevalencia es de aproximadamente el 2% en general en pacientes europeos, con un gradiente de sur a norte (es decir, mayor prevalencia en Portugal y España, y menor prevalencia en Escandinavia). La frecuencia es menor del 2% en general en América del Sur, pero varía del 0.2% en Perú al 4.2% en Uruguay, y está asociada con la ascendencia del sur y este de Europa. Otra variante, p.Arg1441Gly, prevalece en la población vasca española, nuevamente se cree que surgió de un fundador común, y representa alrededor de la mitad de los casos familiares en la región. La variante p.Arg1441Cys es bastante frecuente (alrededor del 4% de los pacientes con enfermedad de Parkinson) en el sur de Italia.

Por el contrario, la enfermedad de Parkinson *LRRK2* y, en particular, la variante p.Gly2019Ser, es rara o está ausente en las poblaciones asiáticas (incluido el sur de Asia; China continental y Taiwán; Corea; Asia central; y Singapur, Malasia y Vietnam). La variante p.Gly2019Ser se encontró en solo el 0.2-0.5 % de los pacientes japoneses con enfermedad de Parkinson, similar a la variante p.Ile2020Thr. La variante p.Asn1437Asp, descubierta en 2020 y probablemente patógena, se detectó en el 0.8 % de los casos de enfermedad de Parkinson autosómica dominante en China continental. De manera similar, se han informado pocas mutaciones de *LRRK2* en pacientes de ascendencia africana en Ghana, Nigeria, Sudáfrica y Zambia, aunque los tamaños de muestra de estos estudios han sido relativamente pequeños (aproximadamente 400 pacientes en total) y la detección dirigida de variantes específicas podría haber pasado por alto nuevas variantes patológicas. Los futuros análisis sistemáticos de variantes de *LRRK2* en cohortes globalmente diversas probablemente arrojarán luz sobre otras variantes relevantes.

La penetración de variantes patógenas de *LRRK2* depende de edad. La mayoría de los estudios se han centrado en la variante p.Gly2019Ser, y el más grande informa una incidencia acumulada del 49% de la enfermedad de Parkinson a los 80 años. La penetrancia también está influenciada por la ascendencia y otros factores, como se muestra elegantemente en un estudio comparativo entre cohortes árabes-bereberes tunecinas y noruegas con las siguientes estimaciones: 31% *versus* 3% a los 50 años, y 86% *versus* 43% a los 70 años, en Túnez *versus* Noruega, respectivamente. En un estudio de portadores judíos asquenazíes de la mutación p.Gly2019Ser, se encontró que la penetrancia era de aproximadamente el 25% a los 80 años. La penetrancia específica de la población probablemente esté influenciada por muchos factores, incluidos los antecedentes genéticos y los factores ambientales, y las estimaciones también podrían diferir debido a las diferencias en el acceso a la atención médica y La experiencia neurológica de los trastornos del movimiento en diferentes centros puede dar lugar a un sesgo de verificación.

El fenotipo clínico de la enfermedad de Parkinson *LRRK2*, en particular la variante p.Gly2019Ser que se ha estudiado más ampliamente, es indistinguible de la enfermedad de Parkinson esporádica, con una sintomatología y progresión ligeramente más benignas, incluida una menor incidencia de demencia y una supervivencia más prolongada. Sin embargo, aunque se afirma comúnmente que la enfermedad de Parkinson *LRRK2* tiene una edad de inicio similar o ligeramente más temprana en comparación con los casos esporádicos, una revisión de MDSGene publicada en 2024 reveló que 265 (31%) de 863 pacientes con variantes patógenas o probablemente patógenas de *LRRK2* tenían enfermedad de Parkinson de inicio temprano.

Además de las raras variantes patogénicas con penetrancia reducida, varias variantes comunes (frecuencia de alelos menores >1%) dentro de *LRRK2* se consideran factores de riesgo genético para la enfermedad de Parkinson. Las variantes de riesgo de *LRRK2* p.Gly2385Arg y p.Arg1628Pro son prevalentes en Asia, incluso en las poblaciones china (ambas variantes), coreana (p.Gly2385Arg), japonesa (p.Gly2385Arg), malaya (p.Arg1628Pro), tailandesa (p.Arg1628Pro) y vietnamita (p.Arg1628Pro). En estas regiones, estas variantes de riesgo están presentes en hasta aproximadamente el 10% de los pacientes, y son aproximadamente la mitad de frecuentes en aquellos que no tienen enfermedad de Parkinson. En general, los portadores de p.Gly2385Arg o p.Arg1628Pro también parecen ser clínicamente indistinguibles de los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica, aunque los estudios han sido limitados en el tamaño de la muestra y los resultados a veces han sido contradictorios. Estas variantes de riesgo (particularmente cuando están presentes en combinación) podrían conferir un inicio más temprano, y se ha sugerido que la función motora podría ser peor con fluctuaciones motoras más frecuentes en portadores de la variante p.Gly2385Arg, que en pacientes no portadores. Estudios sistemáticos más amplios permitirán conclusiones más definitivas con respecto al efecto de p.Gly2385Arg y p.Arg1628Pro en el fenotipo clínico y la progresión de la enfermedad. Además de *LRRK2*, las otras causas genéticas principales establecidas de la enfermedad de Parkinson autosómica dominante son las mutaciones en *SNCA* y *VPS*, pero estas mutaciones son muy raras. Hasta donde sabemos, no se han informado diferencias globales en la frecuencia o el fenotipo clínico, excepto para *SNCA* p.Ala53Thr, la mutación sin sentido de *SNCA* más común, que representa aproximadamente el 5% de los casos de enfermedad de Parkinson familiar o

de enfermedad de Parkinson esporádica de inicio temprano en Grecia, y VPS35 p.Asp620Asn en Japón (1% de los pacientes índice con enfermedad de Parkinson autosómica dominante).

GBA1. Las variantes heterocigotas de *GBA1* son el factor genético más común subyacente a la enfermedad de Parkinson a nivel mundial. La enfermedad de Parkinson *GBA1* tiene una frecuencia de aproximadamente el 4-20% en la mayoría de las cohortes estudiadas hasta ahora. El vínculo entre la enfermedad de Gaucher (un trastorno de almacenamiento lisosomal causado por mutaciones bialélicas en *GBA1*) y el parkinsonismo se estudió inicialmente en pacientes de ascendencia judía asquenazí. Se ha considerado que esta población tiene la frecuencia más alta (aproximadamente el 20% de todos los casos) de enfermedad de Parkinson por *GBA1*, que se asocia con variantes heterocigóticas de *GBA1*. Sorprendentemente, la variante común no codificante de *GBA1* rs3115534-G se ha encontrado en aproximadamente el 50% de los pacientes de África occidental con enfermedad de Parkinson.

Las variantes graves de *GBA1*, que dan lugar a la enfermedad de Gaucher neuropática en portadores homocigóticos o heterocigóticos compuestos y se asocian con reducciones más pronunciadas en la actividad de la glucocerebrosidasa (p. ej., p.Leu483Pro, también conocida como p.Leu444Pro), se asocian con mayores probabilidades de padecer enfermedad de Parkinson (OR superior a 10) y una progresión más rápida de la enfermedad que las variantes leves. Las variantes leves de *GBA1* se asocian con la enfermedad de Gaucher no neuropática en portadores homocigotos o heterocigotos compuestos y una actividad de glucocerebrosidasa menos reducida (p. ej., p.Asn409Ser, también conocido como p.Asn370Ser, con OR 2.2–7.8 para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson). Mientras tanto, las variantes de riesgo como p.Glu365Lys (también conocida como p.Glu326Lys) y p.Thr408Met (también conocida como p.Thr369Met) se asocian con un riesgo menos aumentado de enfermedad de Parkinson y no causan la enfermedad de Gaucher en el estado bialélico. Como se observó con *LRRK2*, se ha demostrado que las variantes en otros genes y modificadores poligénicos modifican la penetrancia de *GBA1*.

El espectro mutacional de *GBA1* varía según la ascendencia, por ejemplo, la variante leve p.Asn409Ser representa la mayoría (aproximadamente el 70%) de las variantes entre los pacientes de ascendencia judía asquenazí. Por el contrario, en los pacientes chinos, la variante grave p.Leu483Pro parece ser predominante. En la India, se han informado muchas variantes de *GBA1*, siendo p.Leu483Pro la más común y representando aproximadamente un tercio de los portadores. Un estudio del Consorcio Latinoamericano de Investigación sobre la Genética de la Enfermedad de Parkinson (LARGE-PD) también encontró un predominio de p.Leu483Pro en Perú (65% de los casos de enfermedad de Parkinson *GBA1*), mientras que en Colombia, p.Leu483Pro y p.Asn409Ser representaron aproximadamente el 25% de los casos de enfermedad de Parkinson *GBA1* cada uno, con una variante grave específica de la población p.Lys237Glu, también conocida como p.Lys198Glu, responsable del resto de los casos.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson *GBA1* pueden tener un curso clínico más agresivo con un pronóstico menos favorable, con peores características motoras y cognitivo-conductuales y peor supervivencia que los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. Los portadores de variantes también pueden tener un mayor riesgo de resultados subóptimos después de la estimulación cerebral profunda (ECP). Estos resultados subóptimos incluyen aquellos relacionados con la cognición en particular, pero posiblemente también características motoras axiales, función, calidad de vida y reducción de medicamentos dopaminérgicos (la reducción de medicamentos dopaminérgicos es de aproximadamente el 20% en promedio en algunos estudios *versus* el 30-50% en cohortes generales tratadas con ECP del núcleo subtalámico). La frecuencia de la enfermedad de Parkinson *GBA1* en pacientes elegibles para ECP no es trivial, con estudios que documentan una sobrerrepresentación (aproximadamente 12-20%) de portadores en cohortes de pacientes tratados con ECP. Esta sobrerrepresentación probablemente ocurre porque los portadores son más jóvenes y tienen complicaciones motoras problemáticas, que son los principales criterios de selección para la ECP.

***PRKN* y *PINK1*.** La enfermedad de Parkinson *PRKN* es la forma autosómica recesiva más común de la enfermedad y tiene una distribución global. Poco después de su descripción inicial en familias consanguíneas de ascendencia japonesa con enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva (edad de inicio <21 años), la afección se encontró en pacientes de diversas ascendencias, con frecuencias que oscilaban entre aproximadamente el 1 y el 15% entre cohortes de pacientes con enfermedad de inicio temprano. Sin embargo, aún podría haber grupos no descubiertos de enfermedad de Parkinson *PRKN*, u otras formas de enfermedad de Parkinson monogénica, por ejemplo, entre poblaciones indígenas que rara vez se han incluido en la investigación genética. Este escenario ha sido ejemplificado por una alta prevalencia (más del 50%) de variantes patógenas de *PRKN* encontradas entre pacientes indígenas de la etnia Kadazan-Dusun con enfermedad de Parkinson de inicio temprano en el estado de Sabah, en el este de Malasia. Ya sea que esta frecuencia notablemente alta refleje la ocurrencia de consanguinidad en esta población históricamente aislada es tema de investigación. En la base de datos MDSGene, Irán tiene el mayor número de pacientes con enfermedad de Parkinson *PRKN* en todo el mundo según el país de origen (que representa alrededor del 13% de todos los casos), con estudios que estiman que las frecuencias de matrimonio consanguíneo son aproximadamente del 40 al 80% en el país, similar a las de muchas naciones de Medio Oriente, África del Norte y el sur de Asia.

En general, la enfermedad de Parkinson *PINK1* es mucho menos común a nivel mundial que la enfermedad de Parkinson *PRKN*. Sin embargo, se encontró que una variante sin sentido patógena de *PINK1* (p.Leu347Pro) era relativamente común, con una prevalencia del 7% entre los pacientes de etnia malaya con enfermedad de Parkinson de inicio temprano (hay aproximadamente 200 millones de personas de etnia malaya en el sudeste asiático). Existe interés en explorar más a fondo esta variante sin sentido en poblaciones geográficamente cercanas, como las de ascendencia filipina y las de ascendencia de las islas del Pacífico o Polinesia, que se cree que comparten una ascendencia austronesia. Un estudio temprano informó una frecuencia relativamente alta de estado de portador heterocigoto de p.Leu347Pro entre voluntarios neurológicamente sanos de ascendencia filipina (tres [6%] de 50 voluntarios eran portadores), lo que sugiere que esta variante específica podría ser una causa importante de la enfermedad de Parkinson entre este grupo (aproximadamente 110 millones de personas, de las cuales más del 10% vive fuera de Filipinas en más de cien países).

La enfermedad de Parkinson relacionada con *PARK7* o relacionada con DJ-1 es la menos frecuente de las formas autosómicas recesivas de la enfermedad de Parkinson, con incluso menos casos reportados en comparación con, por ejemplo, *SNCA* o *VPS35*.

Los pacientes con formas autosómicas recesivas de la enfermedad de Parkinson, particularmente los portadores de mutaciones bialélicas de *PRKN*, tienen una evolución de la enfermedad relativamente benigna, que a veces dura más de 50 años o más, y generalmente se puede esperar un resultado favorable de las terapias asistidas por dispositivos (es decir, DBS o infusiones de medicamentos dopaminérgicos). Predominantemente, esta evolución comparativamente buena de la enfermedad ocurre porque estos pacientes tienen menos patología extranigral y, por lo tanto, responden bien a la levodopa y generalmente no tienen demencia (aunque un estudio publicado a principios de 2024 sugiere que la disfunción autonómica podría ser más común en estos pacientes de lo que se había descrito anteriormente). Las complicaciones motoras son comunes en la enfermedad de Parkinson *PRKN* y pueden ser pronunciadas. Sin embargo, los análisis de un gran número de pacientes publicados en 2020 y 2024 revelaron que los pacientes con mutaciones *PRKN* tienen un menor riesgo de complicaciones motoras que los pacientes sin estas mutaciones, después de tener en cuenta factores de confusión como una edad más joven al inicio o una mayor duración de la enfermedad.

Integración de la genética en la clínica

Actualmente, una barrera importante para la integración de la genética en las clínicas de neurología es la disponibilidad y el acceso insuficientes a las pruebas genéticas, especialmente para algunas poblaciones. Las oportunidades para las pruebas genéticas han mejorado sustancialmente en los últimos años, impulsadas en parte por los programas de investigación, que normalmente proporcionan hallazgos genéticos a los investigadores colaboradores. La reducción del coste de las pruebas genéticas también ha resultado en un mayor acceso a las pruebas clínicas y directas al consumidor, pero el acceso aún es inadecuado en los países de ingresos bajos y medios. Es alentador que múltiples estudios sugieran un alto interés entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y sus familiares en participar en estudios genéticos, aunque los datos de poblaciones que están subrepresentadas en cuanto a las actitudes de los pacientes (y médicos) hacia las pruebas genéticas y su conocimiento sobre las mismas son escasos.

La decisión de a quién realizar la prueba y qué tipo de prueba genética obtener dependerá del paciente y del entorno individual. Se han propuesto vías clínicas, aunque las pruebas genéticas todavía son un área en evolución. Las pruebas tienen un mayor rendimiento cuando se dirigen a individuos con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, con antecedentes familiares positivos, de grupos étnicos con mayor riesgo o con una combinación de estas características. Sin embargo, las presentaciones clínicas de los portadores de variantes a menudo son indistinguibles de las de los no portadores, y el desarrollo de la medicina personalizada ha provocado un cambio de perspectiva, y algunos especialistas ahora sugieren que se debe ofrecer a todos los pacientes la detección como parte rutinaria de su evaluación y atención.

Las pruebas genéticas tienen salvedades, incluidos los posibles efectos psicológicos adversos y las preocupaciones en torno a la privacidad y la discriminación. Otras preocupaciones se relacionan con los resultados potencialmente inexactos de las pruebas de investigación, que podrían no cumplir con los estrictos estándares de control de calidad aplicados a los laboratorios clínicos. Cada vez más investigadores piden que se establezcan mecanismos para verificar los resultados de las investigaciones en laboratorios clínicos certificados, y en algunas iniciativas de gran envergadura (por ejemplo, el estudio *PD Generation* [PD GENE] y el *Rostock International PD Study* [ROPAD]), las pruebas genéticas se realizan en laboratorios acreditados. Parece apropiado que los hallazgos genéticos que sean médicamente procesables y estén asociados sólidamente con el fenotipo se devuelvan a los participantes de la investigación que consientan en recibir dicha información. Este proceso debe guiarse por los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia, honestidad y reciprocidad. Los pacientes con enfermedad de Parkinson, las personas en riesgo y otras partes interesadas han pedido una comunicación y retroalimentación transparentes durante todo el proceso de investigación, que podría incluir resultados que no están claros, como las variantes genéticas de significado incierto (VUS), es decir, cambios en una secuencia de ADN que tienen un efecto desconocido en la salud de una persona. Una mejor interacción con los participantes de la investigación también mejorará el reclutamiento y la retención, incluidos los miembros de la familia. Las tecnologías de secuenciación de próxima generación se utilizan ahora ampliamente, y la secuenciación del genoma completo (WGS) permite la detección integral de variantes en regiones de ADN tanto codificantes como no codificantes. La secuenciación de lectura larga mejora aún más la detección de variaciones estructurales, en comparación con la WGS de lectura corta estándar, y estos tipos de variación genómica relativamente inexplorados ya han demostrado relevancia para la enfermedad de Parkinson en estudios realizados en los últimos 1 a 2 años. Se prevé que estas nuevas tecnologías mejoren la detección de variantes patógenas en genes conocidos de la enfermedad de Parkinson y aceleren el descubrimiento de nuevos genes de la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, los casos de *PRKN* aparentemente heterocigotos se resolvieron al identificar segundas mutaciones crípticas mediante secuenciación de lectura larga que no se habían detectado anteriormente. En la última media década ha habido mucho entusiasmo sobre los nuevos descubrimientos de causas monogénicas de demencia, ataxia cerebelosa y neuropatía sensorial (por ejemplo, relacionadas con expansiones de repeticiones no codificantes en *NOTCH2NLC*, *FGF14* y *RFC1*, respectivamente), y aún queda por ver si un escenario similar utilizando estas técnicas avanzadas se desarrollará para la enfermedad de Parkinson.

En términos prácticos, la identificación de los factores genéticos subyacentes a la enfermedad de Parkinson a menudo tiene un impacto clínico. En concreto, el conocimiento genético tiene utilidad clínica para: (1) mejorar el diagnóstico de pacientes jóvenes o con otras características clínicas atípicas; (2) ayudar en la planificación familiar y de vida; (3) aliviar potencialmente la ansiedad, el miedo o la culpa; (4) comprender la evolución de la enfermedad y su pronóstico; y (5) seleccionar o estratificar a los pacientes para tratamientos como la estimulación cerebral profunda. La aparición u ocurrencia muy temprana (a veces juvenil) de características atípicas, o ambas (p. ej., presentación con distonía craneocervical o una larga historia de temblores en la enfermedad de Parkinson autosómica recesiva de aparición temprana), a menudo conducen a las llamadas odiseas diagnósticas durante muchos años o incluso décadas, y pueden implicar diagnósticos erróneos potencialmente dañinos (p. ej., temblor funcional o trastorno funcional de la marcha). Lo que sigue entonces son oportunidades perdidas para un manejo temprano adecuado, incluido el tratamiento y el asesoramiento o planificación familiar, lo que puede resultar en una pérdida de función y calidad de vida, desempleo e incluso interrupción del embarazo. La interrupción del embarazo podría surgir debido a una suposición errónea de que tener una aparición temprana de la enfermedad de Parkinson presagia una aflicción similar en la descendencia, y podría evitarse con información más precisa sobre los riesgos reproductivos (específicamente, es poco probable que los trastornos autosómicos recesivos se manifiesten en los niños, particularmente si no hay consanguinidad entre el paciente y la pareja). Una mejor comprensión por parte del paciente de una causa genética subyacente puede empoderar a los pacientes y ayudar, en algunos casos, a aliviar la culpa y la ansiedad de que la enfermedad de Parkinson se desarrolló debido a algo que el paciente había hecho en el pasado (una creencia sostenida por casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson y los cuidadores en un estudio realizado en la Malasia urbana).

Se necesita un enfoque sensible, culturalmente apropiado y matizado (por ejemplo, reconociendo las incertidumbres en la predicción del pronóstico) cuando se comparten los hallazgos genéticos con los pacientes y las familias, preferiblemente realizado por un médico capacitado o un consejero genético. Nos gustaría advertir contra el determinismo genético (es decir, la percepción de que los fenotipos están controlados exclusivamente por los genes de un individuo) y destacar que hay muchos factores (por ejemplo, genéticos, epigenéticos, ambientales y psicosociales), la mayoría de los cuales aún se comprenden mal, que contribuyen a una variabilidad sustancial, incluso con la misma variante genética. Hay muchas otras cuestiones que deben considerarse en el proceso de asesoramiento genético, incluida la posibilidad de que los resultados de las pruebas generen estigma (por ejemplo, que afecten las perspectivas de matrimonio) y las posibles implicaciones para los miembros de la familia. Estas cuestiones se han analizado ampliamente en otras publicaciones. Un enfoque de equipo multidisciplinario genómico, que incorpore experiencia en evaluación clínica, genética humana, bioinformática, genómica funcional y asesoramiento genético, es ventajoso para maximizar el rendimiento diagnóstico y mejorar el manejo del paciente, especialmente en situaciones complejas que requieren un juicio considerable. Un ejemplo es la interpretación de variantes raras o recién descubiertas, incluidas las VUS.

En pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, se aconseja a los médicos tener cuidado al hacer caso omiso de la idea predominante de que los pacientes más jóvenes presentan una progresión más gradual de la enfermedad al realizar evaluaciones pronósticas. Más bien, los médicos deben considerar que la trayectoria de la enfermedad depende en gran medida de factores genéticos. La afirmación podría ser cierta para la enfermedad de Parkinson *PRKN* y quizás para otras formas de enfermedad de Parkinson autosómica recesiva de inicio temprano, pero es mucho menos probable que sea cierta para la enfermedad de Parkinson *GBA1* o *SNCA*, que a menudo también causan enfermedad de Parkinson de inicio temprano, pero están asociadas con una progresión más rápida, probablemente reflejando, al menos en parte, una mayor carga de patología de cuerpos de Lewy. La información sobre el pronóstico proporcionada a los pacientes y sus familias puede ayudar a dar forma a los planes de tratamiento prospectivos, incluida la adopción de medidas de estilo de vida, rehabilitación y médicas para mitigar los efectos de las caídas y el deterioro cognitivo. Aunque la respuesta generalmente más pobre a la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson *GBA1* no debería excluirla como una opción de tratamiento, porque el procedimiento aún podría conferir un beneficio sustancial en la función motora y la calidad de vida, la información

genética permite la toma de decisiones informada sobre tratamientos que cambian la vida, pero que son invasivos y costosos.

Para que el campo avance en la comprensión de las correlaciones genotipo-fenotipo, los esfuerzos sistemáticos de fenotipado utilizando herramientas estandarizadas o armonizadas facilitarán los análisis entre cohortes. Se están desarrollando pautas para mejorar los informes de fenotipos en la era genómica. El estudio de los subtipos de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, enfermedad más benigna vs. enfermedad más agresiva con el desarrollo temprano de problemas de marcha y equilibrio o demencia, o la capacidad de respuesta al tratamiento) generará nuevos conocimientos médicos y biológicos. En este sentido, los datos longitudinales y no solo transversales serán invaluable. Además de utilizar escalas de calificación convencionales y medidas de resultados informadas por los pacientes, estos esfuerzos pueden ser respaldados por avances tecnológicos.

La utilidad clínica de la genética de la enfermedad de Parkinson probablemente se ampliará en el futuro cercano hacia terapias personalizadas y estrategias de modificación del estilo de vida. La prevención de enfermedades puede ser una preocupación particularmente importante para las personas en riesgo, y estudios emergentes sugieren que las modificaciones del estilo de vida podrían mitigar el riesgo de enfermedad de Parkinson. Un ejemplo es la observación de que el consumo de cafeína podría ser especialmente beneficioso en portadores de variantes *LRRK2*, con un gran estudio que muestra que los portadores de las variantes de riesgo asiáticas p.Gly2385Arg y p.Arg1628Pro *LRRK2* que eran asintomáticos y no tomaban bebidas con cafeína tienen hasta ocho veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson que aquellos que tomaban bebidas con cafeína y no portaban las variantes de riesgo. Este hallazgo podría tener implicaciones dada la alta frecuencia de estas variantes de riesgo en múltiples poblaciones asiáticas. En última instancia, con los rápidos avances que integran la genética y la genómica con grandes y profundos datos (historias clínicas electrónicas, sensores, imágenes y ómicas, incluidas la exposómica y la epigenómica), respaldados por análisis avanzados, se podría prever un escenario en el que se pudiera pronosticar con precisión a nivel individual si una persona desarrollará la enfermedad de Parkinson y cuándo lo hará. Esta capacidad predictiva abrirá la posibilidad de estrategias preventivas primarias y secundarias específicas en individuos presintomáticos.

La traducción de la genética a la terapéutica

La brecha más importante en el campo de la enfermedad de Parkinson es la falta de tratamientos modificadores de la enfermedad y, por lo tanto, la traducción de los hallazgos genéticos a mejores resultados para los pacientes. Se espera que el reclutamiento temprano y la estratificación de los participantes por estado genético reduzcan algunos de los fracasos de los ensayos de modificación de la enfermedad. Dos razones probables para estos fracasos son el estadio de la enfermedad de los participantes (que podría estar ya avanzado para que las terapias detengan la cascada patogénica, incluso en pacientes con enfermedad de Parkinson clínicamente temprana, por ejemplo, dentro de los 4 años del diagnóstico), y que estos ensayos se han realizado abordando la enfermedad de Parkinson como una entidad única, a pesar del hecho de que múltiples causas, vinculadas a mecanismos biológicos variables, explican la patogénesis. Ambos aspectos pueden abordarse con la genética. Las variantes genéticas pueden servir como la causa o predisposición definible más temprana para la enfermedad de Parkinson, y pueden usarse con otros marcadores biológicos (p. ej., de sinucleinopatía o neurodegeneración) para permitir el reclutamiento en etapas muy tempranas del proceso patológico.

La perspectiva de participar en ensayos clínicos informados por la genética se está volviendo cada vez más relevante para los pacientes con enfermedad de Parkinson y las personas en riesgo y es una fuente de compromiso y esperanza para los pacientes y las familias. Los ensayos clínicos informados por la genética actuales se dirigen principalmente a las vías relacionadas con *LRRK2* y *GBA1*, y menos a las vías *PRKN* o *PINK1*. Para *LRRK2* (y posiblemente también *VPS35* y *RAB32*), la estrategia principal es corregir la actividad aumentada de la quinasa *LRRK2* mediante el uso de inhibidores de la quinasa. Para *GBA1*, un objetivo principal es regular positivamente la actividad de la glucocerebrosidasa. La estrategia para reducir la acumulación de sustratos de glucolípidos, que es la terapia estándar para la enfermedad de Gaucher, parece ser menos útil para la enfermedad de Parkinson *GBA1* después de los

resultados negativos del estudio MOVES-PD parte 2 venglustat, a pesar de la participación del objetivo exhibida. Para la disfunción mitocondrial relacionada con *PRKN* o *PINK1*, se están probando los llamados potenciadores mitocondriales.

Incluso dentro de la enfermedad de Parkinson definida genéticamente, podría haber una necesidad de una mayor estratificación, por ejemplo, para variantes de *GBA1* de diferentes severidades y con diferentes trayectorias en la progresión de la enfermedad (o con diferentes efectos en la estructura y función de la glucocerebrosidasa) o para mutaciones de *LRRK2* que tienen un efecto dependiente de la variante en los resultados funcionales, en términos de la actividad de la quinasa *LRRK2* y otros biomarcadores posteriores como los niveles de bis(monoacilglicerol)fosfato en orina. Se ha sugerido, por ejemplo, que los ensayos que reclutan portadores de variantes graves de *GBA1* podrían requerir un tamaño de muestra más pequeño o una duración más corta, en comparación con los ensayos que reclutan portadores de variantes leves o de riesgo. También será importante equilibrar los grupos del ensayo según las severidades de las variantes. Al considerar el desarrollo terapéutico para variantes de riesgo comunes (como la *LRRK2* asiática p.Gly2385Arg) y en el caso de las variantes p.Arg1628Pro o la variante *GBA1* rs3115534-G de África occidental, se podría argumentar que sus tamaños de efecto genético (relativamente pequeños) podrían ocultar su importancia biológica y su potencial farmacocinético.

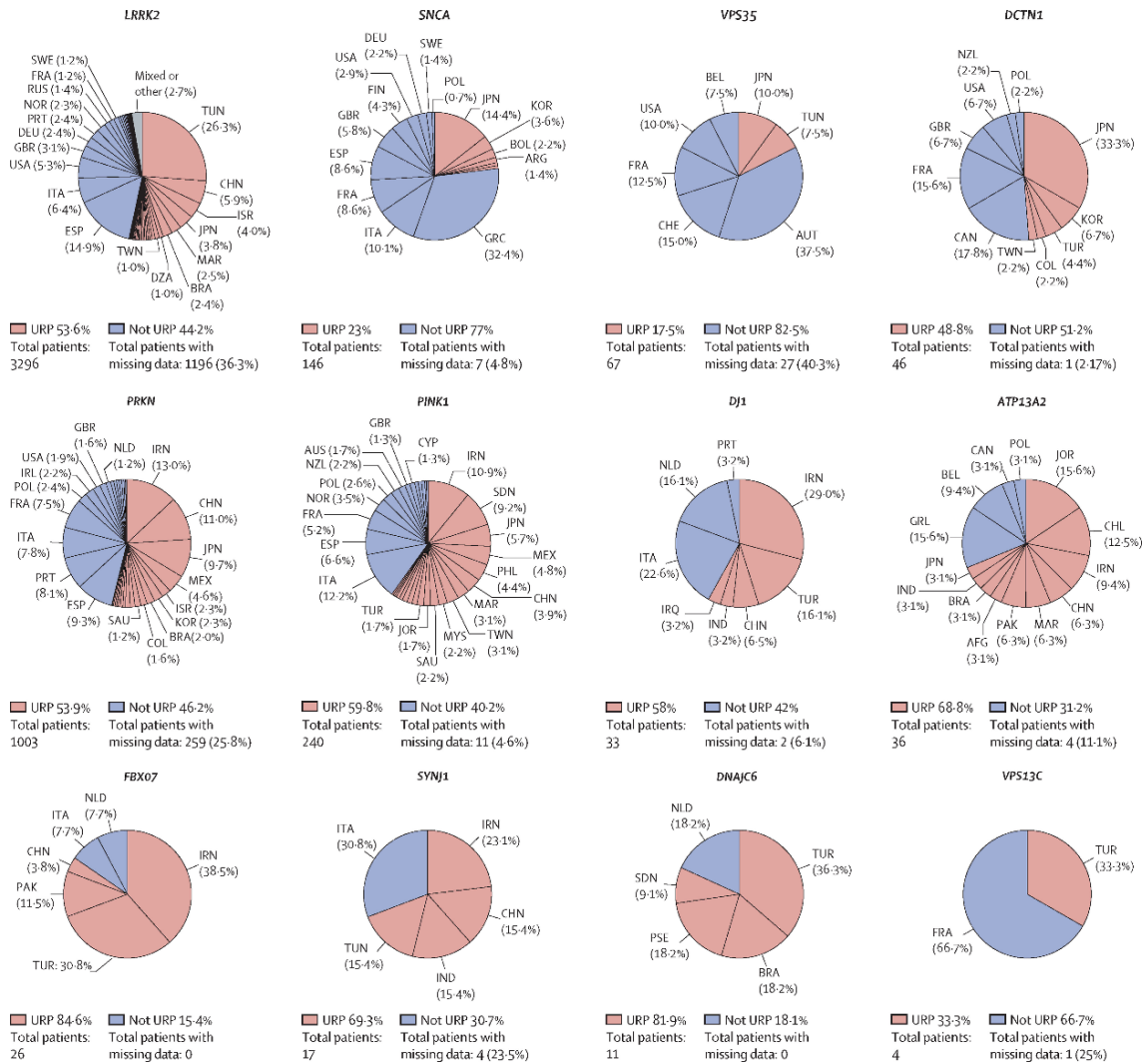
Los ensayos clínicos basados en la genética enfrentan múltiples obstáculos, incluido el reclutamiento lento. Pocos ensayos clínicos basados en la genética (4 [29%] de 14 ensayos) actualmente inscriben a participantes de fuera de América del Norte y Europa. Esta falta de diversidad contribuye a demoras en la finalización de los ensayos, exacerba las disparidades y restringe nuestra capacidad de generalizar los resultados de los estudios. Por ejemplo, en el primer ensayo a gran escala de un tratamiento dirigido en la enfermedad de Parkinson *GBA1*, el reclutamiento de 221 participantes que portaban una mutación *GBA1* (más del 90% de los cuales eran de ascendencia europea) tomó más de 4 años. Por lo tanto, el reclutamiento debe ampliarse, especialmente considerando que otras poblaciones globales han enriquecido cohortes de enfermedad de Parkinson relacionada con *LRRK2*, *GBA1*, *PRKN* o *PINK1*. Las pruebas genéticas en curso en poblaciones previamente poco estudiadas, con la identificación de nuevas cohortes con formas genéticas de la enfermedad de Parkinson, serán de valor para reclutar participantes para estudios de biomarcadores y ensayos clínicos informados por la genética. Lo ideal sería que el proceso de consentimiento para estos proyectos genéticos a gran escala incluyera el consentimiento para que los participantes sean contactados nuevamente para futuros ensayos clínicos. Se han propuesto estrategias prometedoras para promover el reclutamiento para ensayos clínicos en poblaciones que están subrepresentadas. Estas estrategias incluyen la creación de redes globales de ensayos clínicos y metas de reclutamiento preespecificadas (por ejemplo, al menos 10-30% de participantes de poblaciones que están subrepresentadas). El estudio *PD Generation* es un ejemplo de una iniciativa que incorpora estas medidas, y el estudio está ampliando su alcance desde América del Norte a América del Sur y más allá.

Conclusiones y direcciones futuras

La genética se está convirtiendo en una herramienta poderosa para comprender y predecir el riesgo de enfermedad de Parkinson y su progresión. La genética nos acerca a proporcionar medicina personalizada, y es crucial identificar la gama más amplia de variaciones que influyen en la enfermedad dentro de las poblaciones. Existen innumerables desafíos para la investigación genética en poblaciones que están subrepresentadas, pero también grandes oportunidades.

Estos descubrimientos proporcionarán información crucial sobre vías moleculares, posibles biomarcadores, dianas terapéuticas y expresión de la enfermedad (penetrancia y fenotipo clínico), que pueden diferir entre poblaciones. La investigación sobre la enfermedad de Parkinson requerirá equipos interdisciplinarios, que involucren una amplia gama de conocimientos y datos, y la participación de socios clínicos, académicos, filantrópicos, industriales, reguladores y gubernamentales, para lograr avances sustanciales. En todos estos esfuerzos, un marco de recursos comunitarios y de ciencia abierta, con métodos transparentes y reproducibles, maximizará el rendimiento y promoverá el descubrimiento. Las medidas concurrentes para salvaguardar la

confidencialidad del paciente y asegurar la equidad para los investigadores contribuyentes y la consideración respetuosa de las normas culturales locales son fundamentales para generar confianza y garantizar un progreso sostenible. Además, es importante asegurar que la investigación genética, siendo un buque insignia de la colaboración científica internacional, resulte en perspectivas justas para promover la salud entre la comunidad global de pacientes y familias, independientemente de la ubicación geográfica, el estado socioeconómico, la etnia y el género. Es crucial que estos esfuerzos incluyan oportunidades de participación en ensayos clínicos de terapias basadas en la genética y acceso a tratamientos recientemente desarrollados y asequibles.



Lim, Shen-Yang et al. Uncovering the genetic basis of Parkinson's disease globally: from discoveries to the clinic. *The Lancet Neurology*, Volume 23, Issue 12, 1267 – 1280, 2024.

Esclerosis Múltiple

Terapia cognitivo-conductual, modafinilo y terapia combinada para tratamiento de la fatiga en la esclerosis múltiple

La fatiga es uno de los síntomas más incapacitantes que informan las personas con esclerosis múltiple. Aunque las intervenciones conductuales y farmacológicas pueden ser parcialmente beneficiosas, sus efectos combinados no se han evaluado para la fatiga por esclerosis múltiple ni se han examinado con la suficiente consideración de las características que podrían afectar la respuesta al tratamiento. **Tiffany J Braley, Dawn M Ehde, Kevin N Alschuler, Roderick Little, Yee To Ng, Yuqi Zhai y colegas** estudiaron la efectividad de la terapia cognitivo conductual (TCC), el modafinilo y su combinación para tratar la fatiga por esclerosis múltiple.

Este ensayo de efectividad comparativa, aleatorizado, ciego para el analista, de brazos paralelos, se realizó en dos universidades de los EE. UU. Adultos (de 18 años o más) con esclerosis múltiple y fatiga problemática (puntuación ≥ 4 en la Escala de Gravedad de la Fatiga [FSS]) fueron asignados aleatoriamente (1:1:1), utilizando un sistema de asignación de tratamiento basado en la web con minimización, para recibir TCC, modafinilo o ambos durante 12 semanas. Los estadísticos no tenían acceso a la asignación de grupos, pero los participantes, los neurólogos del estudio, los intervencionistas de TCC y los coordinadores no tenían acceso a la asignación de tratamiento. El resultado primario fue el cambio en la Escala de Impacto de la Fatiga Modificada (MFIS) desde el inicio hasta las 12 semanas, evaluado mediante regresión lineal múltiple, ajustado por edad, sexo, sitio de estudio, ansiedad, dolor, puntuación MFIS inicial y actividad física. El ensayo se registró en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03621761), NCT03621761.

Entre el 15 de noviembre de 2018 y el 2 de junio de 2021, se asignó aleatoriamente el tratamiento a 336 participantes (114 a terapia cognitivo conductual, 114 a modafinilo y 108 a terapia combinada). A las 12 semanas, la terapia cognitivo conductual ($n = 103$), el modafinilo ($n = 107$) y la terapia combinada ($n = 102$) se asociaron con reducciones clínicamente significativas en la escala de intensidad de la enfermedad intragrupo (MFIS) de 15.20 (DE 11.90), 16.90 (15.90) y 17.30 (16.20) puntos, respectivamente. El cambio en las puntuaciones de la escala MFIS desde el inicio hasta las 12 semanas no difirió entre los grupos: en relación con la terapia combinada, la diferencia media total ajustada en la puntuación de cambio de la escala MFIS fue de 1.88 (IC del 95%: -2.21 a 5.96) para la TCC y de 1.20 (-2.83 a 5.23) para el modafinilo. Los eventos adversos más comunes para los grupos de tratamiento que contenían modafinilo incluyeron insomnio (ocho [7%] para el modafinilo y ocho [7%] para la terapia combinada) y ansiedad (tres [3%] para el modafinilo y nueve [8%] para la terapia combinada).

El modafinilo, la TCC y la terapia combinada se asociaron con reducciones similares en los efectos de la fatiga relacionada con la esclerosis múltiple a las 12 semanas. La terapia combinada no se asoció con una mejora aumentada en comparación con las intervenciones individuales. No se encontraron eventos adversos graves relacionados con el fármaco del estudio.

Financiación: Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente y Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple.

Braley, Tiffany J et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioural therapy, modafinil, and their combination for treating fatigue in multiple sclerosis (COMBO-MS): a randomised, statistician-blinded, parallel-arm trial. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 11, 1108 – 1118, 2024.

Evobrutinib en esclerosis múltiple recurrente

El evobrutinib, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), ha demostrado una eficacia preliminar en personas con esclerosis múltiple recurrente en un ensayo de fase 2. En este estudio, **Xavier Montalban, Patrick Vermersch, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Bruce A C Cree, Anne H Cross y colegas** compararon la seguridad y eficacia del evobrutinib con el comparador activo teriflunomida en personas con esclerosis múltiple recurrente.

EvolutionRMS1 y evolutionRMS2 fueron dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de doble simulación y controlados con placebo, de fase 3, realizados en 701 centros de esclerosis múltiple y clínicas de neurología en 52 países. Se incluyeron adultos de 18 a 55 años con esclerosis múltiple recurrente (puntuación de 0.0 a 5.5 en la escala ampliada del estado de discapacidad [EDSS]). Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante un sistema de respuesta web interactivo central para recibir evobrutinib (45 mg dos veces al día con placebo una vez al día) o teriflunomida (14 mg una vez al día con placebo dos veces al día), todos administrados por vía oral y sin ayuno, con aleatorización estratificada por región geográfica y EDSS inicial. Todo el personal del estudio y los participantes estaban cegados a las intervenciones del estudio. El criterio de valoración principal de cada estudio fue la tasa de recaídas anualizada basada en recaídas calificadas adjudicadas hasta 156 semanas, evaluadas en el conjunto de análisis completo (definido como todos los participantes asignados aleatoriamente) con un modelo binomial negativo. Estos estudios están registrados en ClinicalTrials.gov (NCT04338022 para evolutionRMS1 y NCT04338061 para evolutionRMS2).

El análisis principal se realizó utilizando datos de 2290 participantes asignados aleatoriamente recopilados del 12 de junio de 2020 al 2 de octubre de 2023. Se incluyeron 1124 participantes en el conjunto de análisis completo en evolutionRMS1 (560 en el grupo de evobrutinib y 564 en el grupo de teriflunomida) y 1166 en evolutionRMS2 (583 en cada grupo). En evolutionRMS1, 751 (66.8%) participantes eran mujeres y 373 (33.1%) eran hombres, mientras que en evolutionRMS2, 783 (67.2%) eran mujeres y 383 (32.8%) eran hombres. La tasa de recaída anualizada fue de 0.15 (IC del 95% 0.12-0.18 con evobrutinib frente a 0.14 [0.11-0.18] con teriflunomida (RR ajustado 1.02 [0.75-1.39]; $p = 0.55$) en evolutionRMS1 y de 0.11 (0.09-0.13 frente a 0.11 [0.09-0.13]; RR ajustado 1.00 [0.74-1.35]; $p = 0.51$) en evolutionRMS2. La proporción agrupada de participantes con cualquier evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) fue similar entre los grupos de tratamiento (976 [85.6%] de 1140 con evobrutinib frente a 999 [87.2%] de 1146 con teriflunomida). Los TEAE notificados con mayor frecuencia fueron COVID-19 (223 [19.6%] con evobrutinib frente a 223 [19.5%] con teriflunomida), aumento de la alanina aminotransferasa (173 [15.2%] frente a 204 [17.8%]), aumento de la aspartato aminotransferasa (110 [9.6%] frente a 131 [11.4%]) y cefalea (175 [15.4%] frente a 176 [15.4%]). Las tasas de incidencia de TEAE graves fueron mayores con evobrutinib que con teriflunomida (86 [7.5%] frente a 64 [5.6%]). Las elevaciones de las enzimas hepáticas de al menos 5× el límite superior de lo normal fueron más frecuentes con evobrutinib que con teriflunomida, en particular en las primeras 12 semanas (55 [5.0%] frente a nueve [$<1\%$]). Tres personas que recibieron evobrutinib y una que recibió teriflunomida cumplieron con la definición bioquímica de la ley de Hy; todos los casos se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Hubo dos muertes (una en cada grupo), ninguna relacionada con el tratamiento del estudio.

La eficacia de evobrutinib no fue superior a la de teriflunomida. En conjunto, los hallazgos de eficacia y seguridad relacionados con el hígado no respaldan el uso de evobrutinib en personas con esclerosis múltiple recurrente.

Financiación: Merck.

Montalban, Xavier et al. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 11, 1119 – 1132, 2024.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica causada por variantes de SOD1

Las variantes patógenas en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) fueron la primera causa genética identificada de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), en 1993. Este descubrimiento permitió el desarrollo de modelos de roedores transgénicos para estudiar la biología de la ELA SOD1. La comprensión de que la ELA SOD1 está impulsada por una mutación tóxica de ganancia de función ha llevado a estrategias terapéuticas que apuntan a reducir las concentraciones de la proteína SOD1, una tarea que se ha complicado por la heterogeneidad fenotípica de la ELA SOD1. El desarrollo exitoso de terapias dirigidas genéticamente para reducir la expresión de SOD1, junto con una mejor comprensión de la enfermedad presintomática y el descubrimiento de la proteína ligera de neurofilamento como un biomarcador de susceptibilidad/riesgo que predice la fenotipo conversión, ha marcado el comienzo de una nueva era de ensayos que apuntan a prevenir la ELA SOD1 clínicamente manifiesta. El viaje de 30 años desde el descubrimiento del gen hasta la terapia génica no solo ha descubierto la fisiopatología de la ELA SOD1, sino que también ha facilitado el desarrollo de biomarcadores que deberían ayudar al desarrollo de terapias para todas las formas de ELA.

Benatar, Michael et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 variants: from genetic discovery to disease prevention. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 1, 77 – 86, 2024.

Memantina y trazodona en enfermedad de motoneurona

La enfermedad de la neurona motora representa un grupo de enfermedades progresivas e incurables que se caracterizan por la pérdida selectiva de neuronas motoras, lo que da lugar a una necesidad urgente de identificación rápida de terapias efectivas modificadoras de la enfermedad. El ensayo MND SMART tiene como objetivo probar la seguridad y eficacia de intervenciones prometedoras de manera eficiente y definitiva frente a un único grupo de control con placebo contemporáneo. **Suvankar Pal, Jeremy Chataway, Robert Swingle, Malcolm R Macleod, Neil O Carragher, Giles Hardingham y colegas** reportan los resultados del análisis provisional de la etapa dos para la memantina y la trazodona.

MND SMART es un ensayo de fase 3, dirigido por investigadores, doble ciego, controlado con placebo, multibrazo, multietapa, aleatorizado y de plataforma adaptativa que recluta en 20 centros hospitalarios del Reino Unido. Los participantes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de esclerosis lateral amiotrófica clasificada según los criterios revisados de El Escorial, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva o parálisis bulbar progresiva, independientemente de la duración de la enfermedad, fueron elegibles para la evaluación. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir trazodona oral 200 mg una vez al día, memantina oral 20 mg una vez al día o placebo emparejado utilizando un algoritmo de minimización generado por computadora y entregado a través de un sistema seguro basado en la web. Las medidas de resultado coprimarias fueron el funcionamiento clínico, medido por la tasa de cambio en la Escala de Calificación Funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R), y la supervivencia. Las comparaciones se llevaron a cabo en cuatro etapas, con criterios predefinidos para detener el tratamiento al final de las etapas uno y dos. La segunda etapa se realizó cuando 100 participantes por grupo (excluidos los supervivientes de larga duración, definidos como >8 años desde el diagnóstico al inicio) completaron un mínimo de 12 meses de seguimiento de los medicamentos experimentales candidatos. El ensayo está registrado en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos, 2019-000099-41, y ClinicalTrials.gov, NCT04302870.

Entre el 27 de febrero de 2020 y el 24 de julio de 2023, 554 personas con una enfermedad de la neurona motora fueron asignadas aleatoriamente a memantina (183 [33%]), trazodona (185 [33%]) o placebo (186 [34%]). La población de análisis provisional primario comprendió 530 participantes, de los cuales 175 (33%) habían sido asignados a memantina, 175 (33%) habían sido asignados a trazodona y 180 (34%) habían sido asignados a placebo. Durante 12 meses de seguimiento, la tasa media de cambio por mes en ALSFRS-R fue de -0,650 para memantina, -0,625 para trazodona y -0,655 para placebo (diferencia media estimada de memantina frente a placebo 0,033, nivel inferior del IC del 90% unilateral -0,085; p unilateral = 0,36; trazodona frente a placebo: 0,065, -0,051; p unilateral = 0,24). Los

valores p unilaterales estuvieron ambos por encima del umbral de significación del 10%, lo que indica que ni los grupos de memantina ni de trazodona cumplieron los criterios para la continuación. Hubo 483 participantes con al menos un evento adverso (145 [77%] con placebo, 170 [91%] con memantina y 168 [90%] con trazodona). Hubo 88 participantes con al menos un evento adverso grave (37 [20%] con memantina, 27 [14%] con trazodona y 24 [13%] con placebo). Un total de 11 eventos adversos graves llevaron a la interrupción del tratamiento. No hubo diferencia de supervivencia entre las comparaciones, con 49 muertes en el grupo de memantina, 52 muertes en el grupo de trazodona y 48 muertes en el grupo de placebo.

Ni la memantina ni la trazodona mejoraron los resultados de eficacia en comparación con placebo. Este resultado tiene la potencia suficiente para justificar que no se realicen más pruebas de trazodona o memantina en la enfermedad de la neurona motora en las dosis evaluadas en este estudio. El diseño multietapa y multibrazo muestra importantes beneficios en la reducción del tiempo, el coste y la cantidad de participantes para alcanzar un resultado definitivo.

Financiación: El Euan MacDonald Centre, MND Scotland, My Name's Doddie Foundation y Baillie Gifford.

Pal, Suvankar Gorrie, George et al. Safety and efficacy of memantine and trazodone versus placebo for motor neuron disease (MND SMART): stage two interim analysis from the first cycle of a phase 3, multiarm, multistage, randomised, adaptive platform trial. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 11, 1097 – 1107, 2024.

Fasudil en la esclerosis lateral amiotrófica

El fasudil es un inhibidor de molécula pequeña de la quinasa asociada a Rho (ROCK) y está aprobado para el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea. En estudios preclínicos, se ha demostrado que el fasudil atenúa la neurodegeneración, modula la neuroinflamación y promueve la regeneración axonal. **Jan C Koch, Andreas Leha, Helen Bidner, Isabell Cordts, Johannes Dorst, René Günther y colegas** investigaron la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del fasudil en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

ROCK-ALS fue un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 19 centros de esclerosis lateral amiotrófica en Alemania, Francia y Suiza. Fueron elegibles para la inclusión individuos (de 18 a 80 años) con al menos esclerosis lateral amiotrófica probable (según los criterios revisados de El Escorial), una duración de la enfermedad de 6 a 24 meses y una capacidad vital lenta mayor del 65% de la normal prevista. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir 30 mg (15 mg dos veces al día) o 60 mg (30 mg dos veces al día) de fasudil o placebo equivalente por vía intravenosa durante 20 días a lo largo de un período de 4 semanas. Se realizaron evaluaciones de seguimiento a los 45, 90 y 180 días después del inicio del tratamiento. Los criterios de valoración coprincipales fueron la seguridad hasta el día 180 (definida como la proporción sin eventos adversos graves relacionados con el fármaco) y la tolerabilidad durante el período de tratamiento (definida como la proporción que no interrumpió el tratamiento debido a sospechas de eventos adversos relacionados con el fármaco). Los análisis primarios se llevaron a cabo en la población por intención de tratar, que incluyó a todos los participantes que ingresaron en la fase de tratamiento. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03792490) y Eudra-CT (2017-003676-31) y ahora está completado.

Entre el 20 de febrero de 2019 y el 20 de abril de 2022, se inscribieron y asignaron al azar 120 participantes; dos personas a las que se les asignó fasudil 30 mg retiraron el consentimiento antes de la visita inicial. Por lo tanto, la población por intención de tratar comprendía 35 en el grupo de fasudil 30 mg, 39 en el grupo de fasudil 60 mg y 44 en el grupo placebo. La proporción estimada sin un evento adverso grave relacionado con el fármaco fue de 1.00 (IC del 95%: 0.91 a 1.00) con placebo, 1.00 (0.89 a 1.00) con fasudil 30 mg y 1.00 (0.90 a 1.00) con fasudil 60 mg; la diferencia en proporciones fue de 0.00 (IC del 95%: -0.11 a 0.10; $p > 0.99$) para fasudil 30 mg frente a placebo y de 0.00 (-0.10 a 0.10; $p > 0.99$) para fasudil 60 mg frente a placebo. La tolerabilidad del tratamiento (la proporción estimada de quienes no lo interrumpieron) fue de 0.93 (IC del 95%: 0.81 a 0.99) con placebo, 1.00 (0.90 a 1.00) con fasudil 30 mg y 0.90 (0.76 a 0.97) con fasudil 60 mg; la diferencia en proporciones fue de 0.07 (IC del

95%: -0.05 a 0.20; $p = 0.25$) para fasudil 30 mg frente a placebo, y -0.03 (-0.18 a 0.10; $p = 0.70$) para fasudil 60 mg frente a placebo. Se produjeron ocho muertes: dos en el grupo placebo, cuatro en el grupo fasudil 30 mg y dos en el grupo fasudil 60 mg. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron insuficiencia respiratoria (siete eventos), gastrostomía (cinco eventos), neumonía (cuatro eventos) y disfagia (cuatro eventos). No se atribuyeron eventos adversos graves ni muertes al tratamiento del estudio. Los eventos adversos, que se relacionaron principalmente con la progresión de la enfermedad, ocurrieron en 139 participantes del grupo placebo, 108 en el grupo de fasudil 30 mg y 105 en el grupo de fasudil 60 mg.

Fasudil fue bien tolerado y seguro en personas con esclerosis lateral amiotrófica. El efecto de fasudil en los resultados de eficacia debería explorarse en ensayos clínicos más amplios con una duración de tratamiento más prolongada, administración oral y una dosis potencialmente más alta del fármaco del ensayo.

Koch, Jan C et al. Safety, tolerability, and efficacy of fasudil in amyotrophic lateral sclerosis (ROCK-ALS): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 11, 1133 - 1146

Depresión

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

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

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

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

Asociaciones aberrantes entre fluctuaciones neuronales en estado de reposo y actividad inducida por la memoria de trabajo en el trastorno depresivo mayor

Investigaciones anteriores han revelado déficits de rendimiento y procesos neuronales alterados durante tareas de memoria de trabajo (MT) en el trastorno depresivo mayor (TDM). Si bien la mayoría de estos estudios utilizaron imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) basadas en tareas, existe un creciente interés en la fMRI en estado de reposo para caracterizar la dinámica de red aberrante involucrada en este y otros síntomas asociados al TDM. Se ha propuesto que la actividad durante el estado de reposo representa características de la organización funcional de todo el cerebro, que podría ser muy relevante para la ejecución eficiente de tareas cognitivas. Sin embargo, la dinámica que vincula las propiedades del estado de reposo y la actividad evocada por la tarea sigue siendo poco comprendida. Por lo tanto, **Moritz Hempel, Thorsten Barnhofer, Ann-Kathrin Domke, Corinna Hartling, Anna Stippl, Luisa Carstens, Matti Gärtner y Simone Grimm** investigaron la asociación entre la actividad espontánea indicada por la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF) en reposo y la actividad durante una tarea emocional n-back. 60 pacientes diagnosticados con un episodio agudo de TDM y 52 controles sanos se sometieron al procedimiento de exploración fMRI. Dentro de ambos grupos, se encontraron correlaciones positivas entre la actividad espontánea en reposo y la activación de la tarea en las regiones centrales de la red ejecutiva central (CEN), mientras que la actividad espontánea se correlacionó negativamente con la desactivación de la tarea en las regiones de la red neuronal por defecto (DMN). En comparación con los controles sanos, los pacientes mostraron una correlación reducida entre el reposo y la tarea en la corteza prefrontal izquierda (CEN) y una correlación negativa aumentada en el precuneo/corteza cingulada posterior (DMN). Curiosamente, no se encontraron diferencias significativas entre grupos dentro de esas regiones únicamente en reposo o durante la tarea. Los resultados respaldan el valor potencial y la importancia de los marcadores de estado de reposo para la comprensión de la dinámica de redes disfuncionales y los sustratos neuronales del procesamiento cognitivo.

Hempel, M., Barnhofer, T., Domke, AK. et al. Aberrant associations between neuronal resting-state fluctuations and working memory-induced activity in major depressive disorder. Mol Psychiatry 30, 4–12 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02647-w>

Esquizofrenia

Clozapina en la esquizofrenia resistente

Los estudios PET y SPECT en la esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS) han revelado alteraciones significativas en el flujo sanguíneo cerebral regional (CBF) durante el tratamiento con clozapina, que pueden variar según la respuesta clínica. En este estudio, **Junyu Sun, Fernando Zelaya, Kyra-Verena Sendt, Grant McQueen, Amy L. Gillespie, John Lally, Oliver D. Howes, Gareth J. Barker, Philip McGuire, James H. MacCabe y Alice Egerton** utilizaron el método de resonancia magnética más reciente, el etiquetado de espín arterial (ASL, por sus siglas en inglés), para evaluar el flujo sanguíneo cerebral regional en participantes con TRS (N = 36) antes de comenzar el tratamiento con clozapina en comparación con voluntarios sanos (N = 16). Luego, compararon el flujo sanguíneo cerebral en el grupo con TRS, antes y después de 12 semanas de tratamiento con clozapina (N = 24); y examinaron la relación de esas diferencias con los cambios en las puntuaciones de la escala de síndrome positivo y negativo para esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés) durante el período de tratamiento. Observaron reducciones generalizadas en el flujo sanguíneo cerebral en TRS en comparación con los voluntarios sanos ($p < 0.05$). Después de covariar para el flujo sanguíneo cerebral global y la edad, todavía era evidente un flujo sanguíneo cerebral más bajo en las regiones frontal y parietal ($p < 0.05$, FWE corregido). El tratamiento con clozapina se asoció con disminuciones longitudinales del FSC en

la corteza cingulada anterior (CCA) ($p < 0.05$). Un FSC estriatal más alto al inicio se asoció con una mayor mejoría de los síntomas totales y generales después de la clozapina, y un FSC hipocampal más alto se asoció con una mayor mejoría de los síntomas totales y positivos. Las reducciones longitudinales del FSC en la CCA y el tálamo se asociaron con una menor mejoría de los síntomas negativos (CCA), positivos (tálamo) y totales (tálamo). Estos hallazgos sugieren que los cambios en el FSC con la administración de clozapina en TRS pueden acompañar a la mejoría sintomática, y que el FSC antes del inicio de la clozapina puede determinar el grado de respuesta clínica.

Alrededor de un tercio de los pacientes con esquizofrenia muestran resistencia al tratamiento. La clozapina es el único antipsicótico recomendado para la esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS), y aproximadamente el 50% de los pacientes con TRS responderán a la clozapina. Las teorías neurobiológicas de la TRS en comparación con la enfermedad que responde al tratamiento incluyen mecanismos dopaminérgicos, glutamatérgicos y/o neuroinflamatorios. La eficacia de la clozapina en la TRS probablemente esté mediada por su afinidad en múltiples receptores. Si bien los mecanismos neurobiológicos posteriores no están claros, hay alguna evidencia de que la modulación de la clozapina de la actividad glutamatérgica y astrocítica o la conectividad funcional corticoestriatal pueden estar involucradas.

El flujo sanguíneo cerebral regional (CBF), la velocidad a la que la sangre llega al tejido, está íntimamente relacionada con la actividad y el metabolismo neuronales en virtud del fenómeno del acoplamiento neurovascular. Los trastornos del espectro de la esquizofrenia se asocian con disminuciones del flujo sanguíneo cerebral en las áreas frontolímbicas y aumentos en las áreas subcorticales, que se asocian con la gravedad de los síntomas negativos o positivos, respectivamente. Además, estudios longitudinales muestran que el tratamiento antipsicótico ejerce efectos regionales sobre el flujo sanguíneo cerebral, incluyendo aumentos en los ganglios basales y cambios en la perfusión frontal, que pueden variar entre diferentes medicamentos antipsicóticos.

Los estudios de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han indicado el potencial de las imágenes del flujo sanguíneo cerebral en reposo para detectar cambios en la actividad cerebral que ocurren en TRS y durante el tratamiento con clozapina, así como sus asociaciones con la mejoría de los síntomas.

Los estudios SPECT informan reducciones generalizadas del FSC regional en las cortezas frontal ("hipofrontalidad"), temporal y parietal, el tálamo y el cuerpo estriado en pacientes con esquizofrenia antes de comenzar el tratamiento con clozapina. Después de la administración de clozapina, algunos estudios SPECT/PET han informado aumentos del FSC en las regiones cortical frontal y estriatal, aunque hay hallazgos mixtos.

Además de las diferencias metodológicas, es posible que las relaciones entre los cambios en el FSC y el grado de respuesta clínica a la clozapina puedan explicar algunos de los diferentes resultados con respecto a los cambios en el FSC después del tratamiento con clozapina. Por ejemplo, se han informado disminuciones del FSC en el cuerpo estriado y el tálamo o aumentos en la relación de perfusión frontal/caudado después del tratamiento con clozapina solo en pacientes que responden a la clozapina. Además, existen algunos indicios de que el flujo sanguíneo cerebral antes del inicio del tratamiento con clozapina puede predecir la respuesta posterior. En comparación con los pacientes que no responden, los pacientes que responden al tratamiento con clozapina pueden mostrar un flujo sanguíneo cerebral más alto en el tálamo, los ganglios basales izquierdos y la corteza prefrontal derecha antes del tratamiento con clozapina y la relación de perfusión frontal/tálamo derecha antes del inicio del tratamiento con clozapina puede correlacionarse positivamente con la mejoría posterior de los síntomas. Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral también parecen ser más extensos después del tratamiento con clozapina en comparación con otros antipsicóticos, lo que sugiere que la magnitud del cambio en el flujo sanguíneo cerebral podría estar relacionada con la eficacia superior de la clozapina en el TRS.

Estos estudios seminales de SPECT y PET sobre los efectos de la clozapina en el flujo sanguíneo cerebral se publicaron hace casi 20 años. Un enfoque más reciente para la medición regional del flujo sanguíneo cerebral es el etiquetado de espín arterial (ASL), que es una técnica de resonancia

magnética (MRI) sin contraste que puede detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral con una resolución espacial más alta en un tiempo de exploración relativamente corto y sin las limitaciones de la administración de radiotrazadores. Como tal, el ASL puede ser más fácil de implementar en un entorno clínico o donde se requieren mediciones repetidas. Una síntesis exhaustiva reciente de estudios del flujo sanguíneo cerebral basados en MRI (la mayoría con ASL) informó un flujo sanguíneo cerebral cortical consistentemente más bajo en los trastornos del espectro de la esquizofrenia en comparación con los voluntarios sanos, que fue más evidente en los giros frontales superior y medio, y un flujo sanguíneo cerebral más alto en el putamen. La hipoperfusión en las áreas frontotemporales corticales se relacionó con la gravedad de los síntomas negativos, mientras que la hiperperfusión en las estructuras subcorticales se relacionó con la gravedad de los síntomas positivos.

Sun, J., Zelaya, F., Sendt, K.V. et al. Response to clozapine in treatment resistant schizophrenia is related to alterations in regional cerebral blood flow. Schizophr 10, 122 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41537-024-00544-3>

Aumento de GDF-15 en pacientes con esquizofrenia

El factor de diferenciación de crecimiento-15 (GDF-15) es una citocina pleiotrópica que desempeña un papel importante en el metabolismo y la inflamación. Los niveles séricos elevados de GDF-15 se han asociado con trastornos del estado de ánimo. **Tianming Guo, Lihua Chen, Wenxi Sun, Haidong Yang, Jin Li, Xiaobin Zhang y Peng Chen** proponen que el GDF-15 puede influir potencialmente en el deterioro cognitivo y el metabolismo en pacientes varones con esquizofrenia crónica (SC). Este estudio comparó los niveles séricos de GDF-15 en 72 pacientes varones con SC y 85 controles sanos (CS). La gravedad de los síntomas psicóticos se evaluó utilizando la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), mientras que el rendimiento cognitivo se evaluó con la Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS). Los pacientes varones con SC tuvieron un rendimiento peor que los controles sanos tanto en la puntuación total como en todas las subescalas de la RBANS. Las concentraciones séricas de GDF-15 fueron significativamente más altas en los pacientes varones con SC en comparación con los controles sanos. Además, las concentraciones séricas de GDF-15 transformadas en logaritmo en los pacientes varones con SC se correlacionaron positivamente con el IMC y negativamente con las puntuaciones de Memoria Retardada, Memoria Inmediata y la puntuación total de la RBANS. Este estudio preliminar sugiere que los niveles séricos elevados de GDF-15 en pacientes varones con esquizofrenia crónica pueden desempeñar un papel en la función cognitiva y la regulación del IMC.

Guo, T., Chen, L., Sun, W. et al. Increased GDF-15 in chronic male patients with schizophrenia: correlation with body mass index and cognitive impairment. Schizophr 10, 117 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41537-024-00541-6>

Neuropéptidos periféricos en pacientes con esquizofrenia crónica

Los niveles séricos de neuropéptidos pueden estar relacionados con la patogénesis de la esquizofrenia (SCZ). **Wenxi Sun, Tingting Jin, Haidong Yang, Jin Li, Qing Tian, Ju Gao, Ruijie Peng, Guangya Zhang y Xiaobin Zhang** examinaron la relación entre cinco niveles séricos de neuropéptidos y la cognición de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS), esquizofrenia estable crónica (CSS) y en controles sanos (HC). Se evaluaron tres grupos: 29 pacientes con TRS y 48 con CSS que fueron hospitalizados en hospitales psiquiátricos regionales y 53 HC. Después de que los participantes mencionados anteriormente se inscribieron, examinaron la Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS) y los niveles séricos de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), β -endorfina (BE), neurotensina (NT), oxitocina (OT) y sustancia P (S.P). Los síntomas psiquiátricos en pacientes con SCZ se evaluaron con la Escala de Síndrome Positivo y Negativo. Los pacientes con SCZ obtuvieron peores resultados que los HC en la puntuación total y en todas las subescalas de la RBANS. Los niveles de los cinco neuropéptidos séricos mencionados anteriormente fueron significativamente más altos en SCZ que en HC. Los niveles de OT y S.P fueron

significativamente más altos en CSS que en pacientes con TRS. Los niveles de α -MSH en pacientes con TRS se correlacionaron de manera significativa y negativa con las puntuaciones de lenguaje de la RBANS. Sin embargo, los niveles de BE y NT en pacientes con CSS se correlacionaron de manera significativa y positiva con las puntuaciones visoespaciales/constructivas de la RBANS. Además, el efecto de interacción de los niveles de NT y BE se asoció positivamente con las puntuaciones visoespaciales/constructivas de RBANS. Por lo tanto, los niveles séricos anormalmente elevados de neuropéptidos pueden estar asociados con la fisiología de la SCZ y pueden causar deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos, especialmente en pacientes con TRS.

Sun, W., Jin, T., Yang, H. et al. Alterations of serum neuropeptide levels and their relationship to cognitive impairment and psychopathology in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia* 10, 3 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00425-1>

Trastornos de Adicción

Los Nitazenos son peores que los Fentanilos

El uso de nitazenos, una clase de opioides sintéticos, está aumentando, lo que, según los expertos, debe impulsar una mejor política, según informa **Udani Samarasekera**.

Responder al uso ilícito de fentanilo es un desafío. Los estándares de tratamiento desarrollados para los consumidores de heroína no funcionan tan bien para el opioide sintético. Las dosis bajas de naloxona para revertir las sobredosis no son suficientes. Las personas que sufren una sobredosis necesitan un mayor control de las vías respiratorias. Los límites aprobados para las terapias con agonistas opioides no funcionan. “Mis colegas médicos están descubriendo que están administrando dosis más allá de las que habrían administrado para la heroína. “Tienen que hacer más campañas de divulgación porque la adicción al fentanilo es una condición mucho más discapacitante que la de la heroína”, explica Keith Humphreys, profesor de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento en la Universidad de Stanford (Stanford, CA, EE. UU.).

Ahora, una clase de opioide sintético aún más fuerte que el fentanilo, los nitazenos, se está utilizando cada vez más en EE. UU. y se ha relacionado con muertes por sobredosis en varios estados. El tipo más fuerte de nitazeno es 40 veces más potente que el fentanilo y miles de veces más potente que la morfina. “Los mismos desafíos que el fentanilo se presentan con los nitazenos”, dice Humphreys, quien dirigió la Comisión Stanford-Lancet de 2022 sobre la Crisis de Opiáceos en América del Norte. Sin embargo, señala que el fentanilo se puede usar de manera segura en la clínica, pero los **nitazenos** nunca fueron aprobados “porque eran muy peligrosos... por lo que son incluso peores que los fentanilos”.

Joseph Palamar, profesor asociado de Salud de la Población en *Langone Health*, Universidad de Nueva York (Nueva York, NY, EE. UU.), comenta: “El **isonitazeno** fue uno de los primeros nitazenos que aparecieron... pero ahora tenemos otros compuestos de nitazeno como el **metonitazeno** y el **protonitazeno**, que parecen ser más frecuentes”.

El uso involuntario de nitazenos es común, ya que las personas no se dan cuenta de que están presentes en las drogas que toman. Aunque las tiras reactivas de fentanilo indican a los usuarios si el fentanilo está presente en sus compras, no pueden detectar nitazenos. Actualmente no existen tiras reactivas para nitazenos. La naloxona puede revertir una sobredosis de nitazeno, pero podrían necesitarse dosis múltiples debido a la potencia de los nitazenos. Al igual que con el fentanilo, el uso regular de nitazeno es debilitante. “Hay muchas personas que consumen heroína y tienen un trabajo estable; es difícil encontrar a alguien así con fentanilos y nitazenos”, dice Humphreys.

Los expertos advierten contra la complacencia a la hora de responder a los nuevos opioides sintéticos. Los sectores de la salud y la aplicación de la ley no deberían simplemente asumir que “bueno, haremos

lo que siempre hemos hecho y eso funcionará muy bien porque hasta ahora no está funcionando”, dice Humphreys. El presidente electo de Estados Unidos, Donald Trump, ha declarado que quiere erradicar la crisis de adicción a las drogas en ese país. Durante su primer mandato, declaró la crisis de los opioides una emergencia de salud pública. Los expertos esperan que estas medidas continúen, pero temen que otras acciones de Trump en materia de salud puedan anular los impactos positivos. El efecto neto, predicen, será poco o ningún progreso en la lucha contra la crisis de los opioides en Estados Unidos durante los 4 años de mandato de Trump.

Desarrollados en la década de 1950, los nitazenos nunca fueron aprobados para uso médico debido al riesgo de sobredosis. El fármaco viene en forma de polvo, píldora o líquido y puede mezclarse con sustancias benignas u otras drogas como la heroína, el fentanilo y las benzodiazepinas. Se cree que China es la principal fuente de precursores de nitazenos, que se envían a México para convertirlos en la droga ilegal callejera antes de ser contrabandeados a los EE. UU. Los primeros informes de nitazenos en los EE. UU. surgieron en 2019, y desde entonces se estima que hasta 2000 estadounidenses han muerto por estas drogas. Se han identificado nitazenos en al menos 4300 incautaciones de drogas por parte de las fuerzas del orden en los EE. UU. desde 2019. El uso de nitazenos parece estar aumentando en los EE. UU., según un informe de septiembre de 2024 de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas.

Palamar dijo que la demanda de nitazenos no es alta en este momento, pero eso podría cambiar. En la crisis del fentanilo, dice, "Al principio, la mayoría de las personas que usaban opioides temían estar expuestas al fentanilo. Pero ahora muchas personas que usan opioides prefieren el fentanilo. Esto también puede suceder con los nitazenos".

Otros investigadores coinciden y señalan que los consumidores habituales de fentanilo que buscan un efecto más potente podrían recurrir a los nitazenos. Mientras tanto, las acciones de las fuerzas de seguridad para combatir el fentanilo podrían aumentar inadvertidamente la oferta de nitazenos. Nabarun Dasgupta, que trabaja en el Laboratorio de Datos sobre Opiáceos de la Universidad de Carolina del Norte (Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU.), dice que si continúa la intensificación de las medidas represivas contra los precursores del fentanilo, "esperamos que los nitazenos sean el próximo producto que surja".

Sin embargo, Estados Unidos no está bien preparado para hacer frente a esta amenaza. Dasgupta afirma que es difícil detectar nitazenos en las investigaciones toxicológicas post mortem y de sobredosis. Según sus colegas en Europa, que llevan más tiempo lidiando con nitazenos y en mayor volumen, se necesitan métodos especializados para detectarlos en las muertes por sobredosis, porque las drogas no duran mucho en el cuerpo y se encuentran en pequeñas concentraciones. "Por lo tanto, para poder rastrear los nitazenos en Estados Unidos, tendrá que haber una mejora tanto del equipo como de las habilidades y métodos validados para detectarlos. Y eso implicaría una ampliación masiva... va a ser costoso si ese es el camino que se sigue. Si no sucede, lo que aparecerá son muchas muertes por sobredosis sin una droga conocida o identificable y eso complicaría todo, desde los procedimientos penales hasta la vigilancia y las intervenciones sanitarias", dice Dasgupta. Algunos investigadores creen que es necesario vigilar las aguas residuales en Estados Unidos para rastrear el uso de opioides sintéticos y advertir a los usuarios sobre la presencia de nitazenos en el suministro de medicamentos. Critican a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos por no implementar esta estrategia. "La comunidad de salud pública realmente ha fracasado en Estados Unidos al no adoptar las técnicas de monitoreo de aguas residuales que están bien establecidas en la UE y en Australia", dice Humphreys. "Es una vergüenza. Los CDC deberían sentirse avergonzados".

Los expertos de otros países están de acuerdo. Wayne Hall, profesor emérito del Centro Nacional para la Investigación del Uso de Sustancias por Jóvenes de la Universidad de Queensland (Brisbane, QLD, Australia), defiende firmemente el monitoreo de las aguas residuales en busca de nitazenos y otros opioides sintéticos. "Los CDC han mostrado una oposición obstinada a la idea... Dada la cantidad de muertes causadas por opioides en Estados Unidos, esta política es indefendible".

Los CDC le dijeron a *The Lancet*: “Si bien la vigilancia de las aguas residuales se está utilizando para monitorear la presencia de sustancias (tanto legales como ilegales) en algunas comunidades, existe la necesidad de comprender mejor la utilidad de la vigilancia de las aguas residuales para ayudar en la prevención de sobredosis e informar las acciones de salud pública. Además, existen consideraciones importantes relacionadas con las implicaciones éticas y legales únicas, la aceptabilidad de la comunidad, los métodos de prueba y el impacto en la salud pública de realizar la vigilancia de las aguas residuales para cualquier objetivo de enfermedad no infecciosa. Los CDC están buscando más información de los socios estatales y locales para evaluar cómo estos datos pueden complementar otra vigilancia de drogas ilícitas y mejorar los resultados de salud”.

Por ahora, la estrategia de Trump sobre los opioides se centra en el tratamiento de la adicción y en frenar el suministro de drogas. Durante su campaña electoral de 2024, dijo que ampliaría el apoyo federal a los programas de asesoramiento, tratamiento y recuperación basados en la fe. También promete medidas de aplicación de la ley más duras y controles fronterizos más estrictos para detener el flujo de opioides hacia los EE. UU. Sin embargo, los expertos temen que otras acciones de su administración en materia de salud sean perjudiciales para las personas que consumen drogas. El 22 de noviembre, Vivek Ramaswamy, asesor de Trump en materia de eficiencia gubernamental, sugirió desfinanciar programas en los que la autorización de gasto del Congreso ha caducado. La Ley de Protección al Paciente y Atención Médica Asequible (ACA), que cubre el tratamiento de las adicciones, se vería afectada, junto con las subvenciones a nivel estatal para el tratamiento de la adicción a los opioides. Los subsidios de la ACA que permiten a las personas con ingresos más bajos pagar un seguro médico también se renovarían en 2025. "Existe mucha preocupación de que Trump y su nuevo Congreso simplemente no lo hagan, por lo que eso quitaría muchos seguros a la gente", dice Humphreys. Medicaid, el programa de seguros para personas con bajos ingresos, que también apoya el tratamiento de las adicciones, también podría enfrentar recortes. "Por lo tanto, si dañas esos [programas], incluso mientras estás dando simultáneamente algo de dinero, por ejemplo, para darle a la gente algo de naloxona o metadona, en la red has anulado tus esfuerzos", dice Humphreys.

La prevención es clave para frenar la crisis de los opioides, señalan los expertos. La Comisión Stanford-Lancet recomendó invertir en los niños, especialmente en aquellos que crecen en barrios de bajos ingresos que “llevan vidas muy estresantes”, dice Humphreys. Él defiende programas que ayuden a los niños a reconocer y manejar sus emociones, lidiar con el estrés, vincularse a través de sus escuelas y “vincularse con actividades sociales positivas, ya sean deportivas, religiosas, culturales o artísticas”. Programas “donde los niños pueden experimentar alegría, conexión y significado sin drogas”. Continuar capacitando a los médicos sobre la prescripción adecuada de opioides también es importante, dice Humphreys. Muchos consumidores de fentanilo a largo plazo aún pueden rastrear su adicción hasta que les dieron una receta de oxicodona para el dolor de espalda, señala.

Para reducir las muertes por sobredosis de opioides, los medicamentos y protocolos de rescate de sobredosis deben convertirse en la norma, continúa Humphreys. En el caso de las adicciones, “los tratamientos farmacológicos y conductuales en general salvan vidas”, añade, pero señala: “Necesitaremos realizar estudios con personas que utilicen nitazenos y asegurarnos de que lo que hacemos en el tratamiento realmente sigue funcionando”.

Samarasekera, Udani. “Even worse than fentanyl”: nitazenes in the USA. The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2250 – 2251, 2024.

Trastorno del Sueño

El sueño NREM mejora el rendimiento conductual al desincronizar los circuitos corticales

El sueño mejora el rendimiento conductual y cognitivo. Sin embargo, se desconoce en gran medida cómo los cambios en la actividad del circuito subyacente explican el aumento del rendimiento posterior al sueño. Al registrar simultáneamente la actividad neuronal de una sola unidad en varias áreas del cerebro del mono, **Natasha Kharas y colegas** descubrieron que el sueño mejoraba el rendimiento en una tarea perceptiva y era seguido por un aumento en las tasas de activación y una disminución en la sincronización de la actividad. Los efectos positivos del sueño podrían replicarse mediante estimulación eléctrica intracortical de baja frecuencia. El modelado computacional sugirió que las observaciones experimentales pueden explicarse por una disminución asimétrica en las conductancias sinápticas que es más prominente en las sinapsis inhibitorias.

Los autores realizaron un registro multielectrodo en la corteza visual y prefrontal dorsolateral de macacos mientras los animales realizaban una tarea de discriminación visual antes y después del sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM). Aunque el sueño induce fluctuaciones sincronizadas en la actividad de la población en las áreas corticales, la actividad de la población posterior al sueño se volvió más desincronizada en relación con el estado previo al sueño. Los cambios después del sueño se correlacionaron con un aumento en la información codificada en la actividad de la población en cada área y un mejor rendimiento conductual. La estimulación eléctrica de la corteza visual a 4 hercios emuló los efectos beneficiosos del sueño en la red y el rendimiento perceptivo. Un modelo de red neuronal a gran escala indicó que la depresión asimétrica de las sinapsis intracorticales locales es consistente con los cambios observados en la actividad neuronal después del sueño.

Natasha Kharas et al. NREM sleep improves behavioral performance by desynchronizing cortical circuits. Science, 21 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724, pp. 892-897. DOI: 10.1126/science.adr3339

Neuropatología post-mortem del trastorno de conducta del sueño idiopático de movimientos oculares rápidos

Se cree que el trastorno de conducta del sueño idiopático de movimientos oculares rápidos (REM) es una etapa temprana de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la α -sinucleína. Sin embargo, la identificación definitiva de su sustrato biológico solo puede determinarse mediante neuropatología post-mortem. **Gerard Mayà, Alex Iranzo, Carles Gaig, Raquel Sánchez-Valle, Monica Serradell, Laura Molina-Porcel y colegas** describen la neuropatología post-mortem de individuos con IRBD que desarrollaron o no una enfermedad neurodegenerativa antes de la muerte.

En esta serie de casos en el Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, examinaron tejido cerebral post mortem y médula espinal de individuos diagnosticados con IRBD por videopolisomnografía que se convirtieron en donantes del Banco de Tejidos Neurológicos entre el 28 de mayo de 2005 y el 23 de marzo de 2023. Realizaron neuropatología post mortem para evaluar la presencia y distribución de pérdida neuronal, gliosis y agregados proteicos utilizando anticuerpos contra α -sinucleína, β -amiloide, tau fosforilada, isoformas de tau de tres y cuatro repeticiones y TDP-43.

Se examinaron los cerebros y las médulas espinales de 20 individuos con trastorno bipolar relacionado con la enfermedad (19 [95%] hombres, una [5%] mujer). Sus diagnósticos clínicos ante-mortem fueron trastorno bipolar relacionado con la enfermedad sin ningún otro trastorno neurológico en tres (15%), enfermedad de Parkinson sin demencia en dos (10%), demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD) en tres (15%) y demencia con cuerpos de Lewy (DCL) en 12 (60%) individuos. Los diagnósticos neuropatológicos post-mortem fueron enfermedad con cuerpos de Lewy en 19 (95%) y atrofia multisistémica (MSA) en uno (5%). Todos los participantes con enfermedad con cuerpos de

Lewy y MSA mostraron pérdida neuronal, gliosis y depósitos de α -sinucleína en neuronas y astrocitos. En todos los participantes, se encontró α -sinucleína en las estructuras que regulan la atonía del sueño REM (p. ej., núcleo subcerúleo, núcleo reticular gigantocelular, tegmento laterodorsal y amígdala). Se encontraron patologías coexistentes en todos los participantes, incluida la patología de la enfermedad de Alzheimer (placas β -amiloide y ovillos neurofibrilares) en 14 (70%), astrogliopatía tau relacionada con el envejecimiento en 12 (60%), angiopatía amiloide cerebral en 11 (55%), enfermedad de grano argirofílico en cuatro (20%), encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominio límbico en cuatro (20%) y cambios tempranos indicativos de parálisis supranuclear progresiva en tres (15%). En individuos con trastorno bipolar relacionado con la enfermedad sin ningún otro trastorno neurológico y en aquellos que desarrollaron enfermedad de Parkinson sin demencia, se encontró α -sinucleína en el tronco encefálico y el sistema límbico y rara vez en la corteza, mientras que las proteinopatías coexistentes fueron pocas y mostraron una carga patológica leve. Por el contrario, en individuos que desarrollaron PDD o DLB, la α -sinucleína tuvo una distribución difusa en el tronco encefálico, el sistema límbico y la corteza, y múltiples patologías comórbidas fueron comunes, particularmente aquellas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer.

Aunque limitadas por un tamaño de muestra relativamente pequeño, estas observaciones proporcionan una fuerte evidencia neuropatológica de que el trastorno bipolar relacionado con la enfermedad es una etapa temprana de la enfermedad neurodegenerativa relacionada con la α -sinucleína. Las patologías concomitantes son frecuentes y su papel aún está por aclarar: algunas podrían haber contribuido al desarrollo de la demencia, pero algunas podrían ser cambios relacionados con la edad.

Financiación: Fundación BBVA–Hospital Clinic de Barcelona.

Mayà, Gerard et al. Post-mortem neuropathology of idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case series. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 12, 1238 – 1251

Trastornos del Neurodesarrollo

¿Podrían las drogas psicodélicas mejorar la salud mental de las personas autistas?

Sentimientos profundos de unidad, trascendencia, inefabilidad y asombro, así como una mejor salud mental. Esos fueron algunos de los testimonios en una encuesta reciente de 233 personas sobre sus experiencias con drogas psicodélicas como el LSD y la psilocibina. Tales relatos no son excepcionales, pero los participantes de la encuesta lo eran: Todos eran autistas. Los resultados, publicados en octubre en *Psychopharmacology*, sugieren que las drogas psicodélicas podrían beneficiar a un grupo que generalmente se pasa por alto en los estudios de estas sustancias. Aproximadamente una de cada 36 personas en los Estados Unidos califica para un diagnóstico de autismo, que viene con mayores probabilidades de problemas de salud mental, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias y trastorno obsesivo compulsivo. En personas no autistas, algunos estudios han sugerido que los psicodélicos pueden ayudar con tales afecciones, aunque todavía no se ha aprobado ningún tratamiento psicodélico en los EE. UU. Pero en personas autistas solo se ha realizado un único estudio piloto pequeño. Ahora, se están realizando múltiples estudios a pequeña escala para probar las promesas y los riesgos de los medicamentos en este grupo.

El único ensayo reciente, publicado en 2018, incluyó a 12 adultos autistas con ansiedad social severa que recibieron terapia de conversación combinada con MDMA o un placebo. Los receptores de MDMA experimentaron una "mejoría rápida y duradera" en los síntomas que duró al menos 6 meses, informaron los autores. Pero se necesitan más estudios y de mayor tamaño, dice Hsiang-Yuan Lin, psiquiatra y científico clínico del Centro de Adicción y Salud Mental de la Universidad de Toronto, porque "no podemos simplemente decir... la respuesta al tratamiento en un cerebro neurotípico será

la misma que en un cerebro autista". Agrega que las respuestas a los psicodélicos pueden variar drásticamente entre las personas con un diagnóstico de autismo. "Las diferencias individuales están en todas partes, pero son aún más amplias en las personas autistas", afirma.

Un estudio en curso utiliza los propios psicodélicos para investigar esas diferencias cerebrales. En el *King's College* de Londres, la psiquiatra y neurocientífica Gráinne McAlonan y sus colegas acaban de completar la recopilación de datos para un estudio en el que 39 adultos autistas y 30 no autistas realizaron pruebas de procesamiento sensorial, como responder a un sonido inesperado, con y sin una dosis baja de *psilocibina*. La resonancia magnética y la electroencefalografía permitirán a los investigadores estudiar las respuestas biológicas a la droga. El objetivo es ofrecer información "bien fundamentada en la neurociencia" a las personas autistas que estén considerando si usar psicodélicos para los síntomas de salud mental, dice McAlonan.

Otros han tratado de recopilar evidencias sobre los riesgos y beneficios de los psicodélicos a partir de informes de personas autistas que ya los usan. Aaron Paul Orsini, fundador de *NDpsychedelic.com*, un directorio en línea de servicios psicodélicos neurodivergentes, ha reunido alrededor de 8000 anécdotas de este tipo, principalmente a través de una comunidad online que cofundó.

Orsini, que es autista, dice que los relatos sugieren que los psicodélicos podrían abordar "problemas centrales" para las personas autistas, cuya mayor tasa de problemas de salud mental puede reflejar discriminación, dificultad para funcionar en un mundo diseñado para personas no autistas, desafíos para encontrar el apoyo de salud mental adecuado y algunas posibles influencias genéticas.

En la encuesta publicada recientemente, Orsini y sus colegas científicos descubrieron que el 82% de los encuestados notaron una reducción en la angustia psicológica y el 78% dijo que sentían menos ansiedad social como resultado de su experiencia psicodélica más impactante. Pero algunos dijeron que su viaje provocó un intenso dolor, miedo, paranoia y sentimientos de aislamiento. Orsini sospecha que el culpable suele ser un entorno descontrolado: "Cuando escuchas una historia de un mal viaje, suele empezar con algo como: 'Estaba en un callejón oscuro y decidí... probar algo que nunca había hecho antes'". Sin embargo, incluso en entornos controlados, "existe un hecho innegable de que algunas personas tienen experiencias negativas", añade Jack Stroud, psicólogo clínico de Boston y autor principal del estudio. Aun así, "esta es la primera encuesta con adultos autistas que sugiere que pueden beneficiarse significativamente de las experiencias psicodélicas", dice. "Indica que valdría la pena realizar futuros ensayos de prueba de concepto".

La encuesta no incluyó el MDMA, conocido por su capacidad para promover la empatía y la sensación de conexión, pero esa droga será el foco de un estudio de seguimiento que el equipo está desarrollando ahora. Y en Australia, la psicóloga clínica Gillinder Bedi y sus colegas comenzarán a reclutar a unos 150 adultos autistas jóvenes en enero de 2025 para un ensayo multicéntrico de terapia asistida con MDMA para la ansiedad social. La condición afecta hasta el 87% de las personas de ese grupo que buscan tratamiento para la salud mental, dice Bedi.

Mientras tanto, Lin y sus colegas en Toronto acaban de reclutar al primero de los 20 participantes que se espera que prueben los efectos de la terapia asistida con *psilocibina* en adultos autistas con depresión resistente al tratamiento. Lin, Orsini y sus colegas también esperan iniciar un estudio de microdosis de LSD en adultos autistas con alexitimia, o dificultad para experimentar y expresar emociones.

Los ensayos en curso y planificados limitarán la participación a los dos tercios de las personas autistas que no tienen discapacidad intelectual (DI). La necesidad de un consentimiento informado es una razón clave, dice el investigador del autismo William Mandy del *University College* de Londres, coautor del estudio de la encuesta. "La gente realmente tiene que entender bien lo que está acordando hacer". Si los tratamientos psicodélicos resultan seguros y efectivos para las personas autistas sin DI, los investigadores podrán "ampliar con cautela el rango de estudios".

Aunque este campo todavía está en sus inicios, los resultados hasta ahora indican que vale la pena hacer más investigación.

Rachel Nuwer. Could psychedelic drugs improve the mental health of autistic people? A brace of new studies probes benefits and risks for an understudied group. Science, 17 Dec 2024. doi: 10.1126/science.zia26fk

Epilepsia

Diagnóstico y tratamiento del status epiléptico

El estado epiléptico es una emergencia neurológica común que se caracteriza por convulsiones prolongadas o recurrentes sin recuperación entre episodios y se asocia con una morbilidad y mortalidad sustanciales. El reconocimiento rápido y la terapia dirigida pueden reducir el riesgo de complicaciones y muerte asociadas con el estado epiléptico, mejorando así los resultados. La definición más reciente de la Liga Internacional Contra la Epilepsia considera dos puntos temporales importantes en el estado epiléptico: primero, cuando la convulsión no termina por sí sola; y segundo, cuando la convulsión puede tener consecuencias a largo plazo, incluida la lesión neuronal. Los avances recientes en nuestra comprensión de la fisiopatología del estado epiléptico indican que los cambios en la neurotransmisión a medida que progresa el estado epiléptico pueden aumentar los mecanismos facilitadores de convulsiones excitatorias y disminuir los mecanismos inhibidores de terminación de convulsiones a nivel celular. El manejo clínico eficaz requiere el inicio rápido de medidas de apoyo, la evaluación de la causa de la convulsión y el tratamiento de primera línea con benzodiazepinas. Si el estado epiléptico persiste, el tratamiento debe incluir agentes terapéuticos de segunda y tercera línea, monitorización electroencefalográfica de apoyo e ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Las investigaciones futuras para estudiar la detección temprana de las convulsiones, los protocolos y medicamentos de rescate, la intensificación rápida del tratamiento y la integración de evidencia científica y clínica fundamental en la práctica clínica podrían acortar la duración de las convulsiones y reducir las complicaciones asociadas. Además, una mejor identificación, educación y tratamiento en pacientes en riesgo podría ayudar a prevenir el estado epiléptico, en particular para los pacientes que viven en países de ingresos bajos y medios.

Gettings, Jennifer V et al. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 1, 65 – 76, 2024.

Trastornos Cerebrovasculares

Ácido acetilsalicílico después de la cirugía para hemorragia intracerebral espontánea

Los pacientes con hemorragia intracerebral no traumática tienen un riesgo sustancial de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos importantes, incluido el accidente cerebrovascular isquémico, después de la cirugía. No se ha caracterizado el momento óptimo de la terapia antiplaquetaria después de la cirugía para la hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos posoperatorios. El objetivo de **Qingyuan Liu, Shaohua Mo, Jun Wu, Xianzeng Tong, Kaiwen Wang, Xu Chen y colegas** fue investigar la seguridad y eficacia del inicio temprano *versus* tardío de la terapia antiplaquetaria después de la cirugía para la hemorragia intracerebral espontánea.

Este ensayo prospectivo, abierto, de punto final ciego y aleatorizado se realizó en ocho centros de accidentes cerebrovasculares en China. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 70 años, se habían sometido a cirugía para la evacuación de hemorragia intracerebral espontánea y tenían un alto riesgo de eventos isquémicos posoperatorios. Mediante el método de minimización en un sistema de aleatorización en línea, los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día en el grupo de inicio temprano (comenzando el tercer día después de la cirugía hasta el día 90 después de la cirugía) o el grupo de inicio tardío (comenzando el día 30 después de la cirugía hasta el día 90 después de la cirugía). La medicación se tomó por vía oral o se administró a través de una sonda de alimentación. El resultado primario de eficacia fue una

combinación de nuevos eventos isquémicos cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricos importantes dentro de los 90 días y el resultado primario de seguridad fue cualquier sangrado intracraneal dentro de los 90 días, ambos medidos en la población por intención de tratar. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04820972.

Desde el 1 de mayo de 2021 hasta el 1 de mayo de 2023, se examinaron 7323 pacientes, de los cuales 269 (4%) fueron incluidos y asignados aleatoriamente: 134 al grupo de inicio temprano y 135 al grupo de inicio tardío. 195 (72%) pacientes eran hombres, 74 (28%) eran mujeres y la media de edad fue de 60.2 años (RIC 52.0–66.5). Los hematomas fueron supratentoriales y profundos en la mayoría de los pacientes (170 [63%] de 269). Se produjeron eventos cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricos isquémicos mayores dentro de los 90 días posteriores a la cirugía en 27 (20%) de 134 pacientes en el grupo de inicio temprano y 42 (31%) de 135 pacientes en el grupo de inicio tardío (odds ratio 0.56 [IC del 95% 0.32–0.98]; $p=0.041$). Se produjo sangrado intracraneal en uno (1%) de 134 pacientes en el grupo de inicio temprano y cuatro (3%) de 135 pacientes en el grupo de inicio tardío. Se produjeron eventos adversos graves no hemorrágicos en 57 (42%) de 134 pacientes en el grupo de inicio temprano y 57 (42%) de 135 pacientes en el grupo de inicio tardío.

El inicio del tratamiento con ácido acetilsalicílico al tercer día después de la cirugía por hemorragia intracerebral espontánea en pacientes chinos con alto riesgo de eventos isquémicos posoperatorios resultó en menos eventos isquémicos cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricos mayores posoperatorios que el inicio del tratamiento con ácido acetilsalicílico a los 30 días, sin un mayor riesgo de sangrado intracraneal.

Financiación: Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China.

Liu, QingyuanRen, Jinrui et al. Safety and efficacy of early versus delayed acetylsalicylic acid after surgery for spontaneous intracerebral haemorrhage in China (E-start): a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised trial. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 12, 1195 – 1204, 2024.

Terapia endovascular para la oclusión vertebrobasilar aguda

Los ensayos de terapia endovascular para la oclusión de la arteria basilar, incluida la oclusión vertebral que se extiende a la arteria basilar, han mostrado resultados inconsistentes. El objetivo de **Raul G Nogueira y colegas** fue agrupar los datos para estimar la seguridad y la eficacia y explorar el beneficio en subgrupos preespecificados a través de un metanálisis de datos de pacientes individuales.

VERITAS fue una revisión sistemática y un metanálisis de datos a nivel de ensayos con pacientes con accidente cerebrovascular isquémico vertebrobasilar que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con terapia endovascular o solo tratamiento médico estándar. Incluyeron estudios realizados entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de septiembre de 2023. El resultado primario fue el estado funcional favorable a los 90 días (puntuación en la escala de Rankin modificada [mRS] de 0 a 3, con una puntuación de 3 que indica discapacidad moderada). Los resultados de seguridad fueron hemorragia intracraneal sintomática y mortalidad a los 90 días.

Examinaron 934 títulos y resúmenes. De estos, se examinaron siete (<1%) textos completos. Incluyeron cuatro ensayos (ATTENTION, BAOCHE, BASICS y BEST). Los datos agrupados incluyeron 988 pacientes (556 [56%] en los grupos de intervención y 432 [44%] en los grupos de control; media de edad 67 años [RIC 58–74]; 686 (69%) eran hombres y 302 (31%) eran mujeres). 904 (91%) pacientes fueron asignados aleatoriamente dentro de las 12 h del inicio estimado del accidente cerebrovascular. Se realizaron tres RCT en una población china y uno incluyó pacientes europeos y brasileños. La proporción de pacientes que alcanzaron un estado funcional favorable fue mayor en el grupo de terapia endovascular que en el grupo de control (puntuación mRS de 90 días de 0 a 3 en 251 [45%] participantes frente a 128 [30%]; razón de probabilidades común ajustada de 2.41 [IC del 95%: 1.78–3.26]; $p < 0.0001$). La terapia endovascular condujo a un aumento en la independencia funcional (puntuación mRS 0–2 en 194 [35%] participantes frente a 89 [21%]; 2.52 [1.82–3.48]; $p < 0.0001$) así como a una reducción tanto del grado de discapacidad general (2.09 [1.61–2.71]; $p < 0.0001$) como de

la mortalidad (198 [36%] de 556 pacientes frente a 196 [45%] de 432; 0.60 [0.45–0.80]; $p < 0.0001$) a los 90 días, a pesar de las tasas más altas de hemorragia intracraneal sintomática (30 [5%] de 548 frente a dos [$<1\%$] de 413; 11.98 [2.82–50.81]; $p < 0.0001$). Se observó heterogeneidad del efecto del tratamiento en la gravedad inicial del accidente cerebrovascular (efecto incierto en la Escala de Accidente Cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud inicial <10) y el sitio de oclusión (mayor beneficio con oclusiones más proximales), pero no entre los subgrupos definidos por edad, sexo, puntuación inicial de la TC temprana del Programa de Accidente Cerebrovascular de Alberta, presencia de fibrilación auricular o enfermedad aterosclerótica intracraneal y tiempo desde el inicio hasta la obtención de imágenes.

VERITAS respalda el sólido beneficio de la terapia endovascular en pacientes con oclusión de la arteria vertebrobasilar con síntomas moderados a graves, con una probabilidad aproximadamente 2.5 veces mayor de lograr un resultado funcional favorable. A pesar de un aumento significativo en el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática, la terapia endovascular para la oclusión de la arteria vertebrobasilar se asoció con una reducción significativa tanto de la discapacidad general como de la mortalidad. Aunque el beneficio de la terapia endovascular sigue siendo incierto para los pacientes con oclusión de la arteria vertebrobasilar que presentan un accidente cerebrovascular leve e infartos extensos en las neuroimágenes, parece existir un beneficio clínico significativo en una variedad de pacientes con oclusión de la arteria vertebrobasilar.

Raul G Nogueira et al. Endovascular therapy for acute vertebrobasilar occlusion (VERITAS): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet, December 11, 2024.

Medicina integrativa para el tratamiento del accidente cerebrovascular

La hemorragia intracerebral es un tipo de accidente cerebrovascular devastador y poco tratable. A nivel mundial, la hemorragia intracerebral constituye aproximadamente un tercio de todos los accidentes cerebrovasculares incidentes y casi la mitad de los años de vida ajustados por discapacidad atribuidos al accidente cerebrovascular. La carga de hemorragia intracerebral es más prominente en los países de ingresos bajos a medios, donde la hipertensión no identificada y no controlada es un factor de riesgo destacado. La hemorragia intracerebral representa el 24% de los casos de accidente cerebrovascular incidentes en China, y en algunas regiones del centro de China representa el 60% de todos los accidentes cerebrovasculares. En opinión de **Simiao Wu**, el tratamiento para la hemorragia intracerebral es un enfoque integrador con colaboración multidisciplinaria, donde las intervenciones existentes están dirigidas principalmente a limitar el hematoma mediante la reducción de la presión arterial, la reversión del tratamiento anticoagulante y antiplaquetario y la evacuación quirúrgica. Los médicos e investigadores han realizado esfuerzos persistentes para investigar los mecanismos fisiopatológicos y explorar el tratamiento para proteger el tejido de lesiones secundarias después de una hemorragia intracerebral.

Wu, Simiao. Integrative medicine for the treatment of stroke. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2135 – 2137, 2024.

Medicina tradicional china FYTF-919 (prescripción oral de Zhongfeng Xingnao) para el tratamiento de la hemorragia intracerebral aguda

Existen pocos tratamientos comprobados para la hemorragia intracerebral espontánea aguda, y todos ellos tienen como objetivo reducir la expansión del hematoma. La medicina tradicional china FYTF-919 (Zhongfeng Xingnao) en solución oral se compone de varias hierbas chinas que se utilizan ampliamente para tratar a pacientes con hemorragia intracerebral en China, entendiendo que mejoran la reabsorción del hematoma y reducen la neuroinflamación. El objetivo de **Jianwen Guo, Xiaoying Chen, Manli Wu, Dou Wang y colegas** era proporcionar una evaluación fiable de la seguridad y eficacia de FYTF-919 en pacientes con hemorragia intracerebral aguda de moderada a grave.

Realizaron un ensayo pragmático, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 26 hospitales de China. Inscribieron a adultos (edad ≥ 18 años) con diagnóstico de hemorragia intracerebral espontánea sintomática (confirmada por imágenes cerebrales) dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas (o la última vez que se los vio bien), que resultó en un deterioro neurológico de moderado a grave definido por puntuaciones de al menos 8 en la Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud o entre 7 y 14 inclusive en la Escala de Coma de Glasgow. La aleatorización (1:1) se realizó a través de un sistema central basado en Internet con un método de agrupamiento en bloques estratificado por ubicación provincial del hospital, gravedad del deterioro neurológico y sitio del hematoma en el cerebro. El FYTF-919 y el placebo se enmascararon a través de la consistencia en la apariencia, el olor, el gusto y otros aspectos. Los participantes fueron asignados para recibir 33 ml (o 25 ml a través de una sonda nasogástrica si la deglución del participante estaba alterada) de líquido oral FYTF-919 o placebo equivalente administrado al menos 30 minutos después de una comida cada 8 h (o 6 h a través de una sonda nasogástrica) durante 24 h durante 28 días. El resultado primario de eficacia fue la escala de Rankin modificada ponderada por utilidad (una escala ordinal de siete niveles que va de 0 [sin síntomas] a 6 [muerte], en la que los pesos de utilidad de 0.97, 0.88, 0.74, 0.55, 0.20, -0.19 y 0.00 se asignaron a los siete niveles respectivamente, con puntuaciones más altas indicando un mejor resultado según la perspectiva de los participantes) a los 90 días analizados en un modelo lineal general con ajuste para factores basales. Hicieron varios análisis ajustados y de sensibilidad. Los análisis primarios se evaluaron en la población por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05066620.

Entre el 24 de noviembre de 2021 y el 28 de diciembre de 2023, de los 9000 pacientes examinados, 1648 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento, 817 al grupo FYTF-919 y 831 al grupo placebo. Antes de recibir cualquier tratamiento, dos pacientes del grupo FYTF-919 y cinco pacientes del grupo placebo retiraron inmediatamente su consentimiento, lo que dejó a 1641 participantes con datos de resultados primarios disponibles en la población por intención de tratar, 815 en el grupo FYTF-919 y 826 en el grupo placebo. 1242 (75.7%) participantes consumieron el 80% o más de la medicación del estudio y 994 (60.6%) la consumieron en su totalidad en 28 días. Las puntuaciones medias ponderadas por utilidad de la escala de Rankin modificada a los 90 días fueron 0.44 en el grupo FYTF-919 y 0.44 en el grupo placebo (diferencia 0.01, IC del 95% -0.02 a 0.04; $p=0.63$). El resultado neutro fue consistente en los análisis ajustados y de sensibilidad. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos graves.

Este ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego no mostró ningún efecto del compuesto herbal de la medicina tradicional china FYTF-919 sobre la recuperación funcional, la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hemorragia intracerebral moderada a grave. Los resultados reafirman la necesidad de ensayos controlados aleatorizados y metodológicamente rigurosos para evaluar la eficacia de las terapias existentes, incluidas las medicinas tradicionales chinas que ya se utilizan ampliamente en todo el mundo.

Financiación: Programa de investigación y desarrollo de áreas clave de la provincia de Guangdong.

Guo, Jianwen Anderson, Craig et al. Traditional Chinese medicine FYTF-919 (Zhongfeng Xingnao oral prescription) for the treatment of acute intracerebral haemorrhage: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2187 – 2196, 2024.

Catéteres guía con balón para trombectomía endovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo debido a oclusión de grandes vasos

La eficacia del uso de un catéter guía con balón durante la trombectomía endovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo debido a la oclusión de un vaso grande de la circulación anterior sigue siendo incierta. El objetivo del trabajo de **Jianmin Liu, Yu Zhou, Lei Zhang, Zifu Li y colegas** fue evaluar la eficacia y la seguridad del uso de un catéter guía con balón durante la trombectomía endovascular, en comparación con el uso de un catéter guía convencional, en la población de pacientes chinos.

Realizaron un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, abierto y con punto final ciego en 28 hospitales de China. Los adultos de 18 años o más con accidente cerebrovascular isquémico agudo que pudieron recibir trombectomía endovascular dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, según las pautas locales, fueron elegibles. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al grupo de catéter guía con balón o al grupo de catéter guía convencional utilizando un sistema central basado en Internet con un algoritmo de minimización. Los médicos tratantes y los pacientes estaban al tanto de la asignación del tratamiento, pero los resultados clínicos fueron recopilados por médicos locales capacitados que estaban enmascarados. Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio, 24 horas después de la aleatorización y a los 7 días o al alta hospitalaria (lo que ocurriera primero). El resultado primario fue la recuperación funcional, evaluada por el cambio en las puntuaciones de la Escala de Rankin modificada (mRS) (que van desde 0 [sin síntomas] a 6 [muerte]) a los 90 días en la población por intención de tratar y obtenidas de entrevistas estructuradas. El efecto del tratamiento se estimó mediante regresión logística ordinal con ajuste por factores pronósticos del sitio y de referencia (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización, la estrategia de trombectomía preferida, puntuación inicial en la Escala Nacional de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, función previa al accidente cerebrovascular [puntuación estimada en la escala mRS] y edad). Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05592054 (finalizado).

Entre el 7 de febrero y el 13 de noviembre de 2023, se evaluó la elegibilidad de 1698 pacientes y 329 fueron asignados aleatoriamente al grupo de catéter guía con balón (n = 164) o al grupo de catéter guía convencional (n = 165) cuando el ensayo se detuvo y posteriormente finalizó el 18 de abril de 2024, debido a problemas de seguridad. La edad media fue de 69 años (RIC 59-76). De 329 pacientes, 201 (61%) eran hombres y 128 (39%) eran mujeres. Los participantes en el grupo del catéter guía con balón tuvieron puntuaciones significativamente peores en la escala de medición de la presión arterial (mRS) a los 90 días que los del grupo del catéter guía convencional (odds ratio ajustado 0.66 [IC del 95% 0.45-0.98]; p=0.037). La mortalidad por todas las causas a los 90 días fue numéricamente mayor en el grupo del catéter guía con balón que en el grupo del catéter guía convencional (39 [24%] frente a 26 [16%]). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a hemorragia intracraneal, hemorragia intracraneal sintomática u otros eventos adversos graves.

En comparación con los catéteres guía convencionales, el uso de catéteres guía con balón condujo a una peor recuperación funcional en pacientes sometidos a trombectomía endovascular por oclusión de grandes vasos intracraneales.

Financiación: Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Centro de Desarrollo del Hospital de Shanghai, Centro de Promoción de la Industria Biofarmacéutica de Shanghai y Ton-bridge Medical Technology.

Liu, JianminFeng, ZZ et al. Balloon guide catheters for endovascular thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke due to large-vessel occlusion in China (PROTECT-MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2165 – 2174, 2024.

Reconsideración de la prouroquinasa para el ictus isquémico agudo

Han pasado 25 años desde que la prouroquinasa estuvo en el centro de atención como un posible tratamiento para el ictus isquémico agudo. En 1999, el ensayo controlado aleatorizado PROACT-II comparó la trombólisis intraarterial con prouroquinasa recombinante más heparina intravenosa frente a heparina intravenosa sola en las 6 horas siguientes al inicio del ictus en pacientes con oclusión proximal de la arteria cerebral media. Los resultados fueron positivos y mostraron un aumento absoluto del 15% en la proporción de pacientes con un buen resultado funcional a los 90 días. Sin embargo, la prouroquinasa no fue aprobada para la terapia intraarterial por las agencias reguladoras.

Turc, Guillaume et al. Reconsidering prourokinase for acute ischaemic stroke. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 1, 2 – 3, 2024.

Prouroquinasa humana recombinante intravenosa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo

Se ha demostrado que la prouroquinasa intraarterial es un agente trombolítico prometedor en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Dada la escasez mundial de trombolíticos, el objetivo de **Shuya Li, Hong-Qiu Gu, Baoyu Feng, Hao Li, Xuechun Wang, Qiang Dong y colegas** fue evaluar la no inferioridad de la prouroquinasa humana recombinante intravenosa en comparación con la alteplasa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que no eran elegibles para la trombectomía endovascular o que la rechazaron.

PROST-2 fue un ensayo controlado aleatorizado, de fase 3, abierto y de no inferioridad realizado en 61 hospitales de China. Pacientes mayores de 18 años con accidente cerebrovascular isquémico agudo, que no eran elegibles para la trombectomía endovascular o que la rechazaron, fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 dentro de las 4.5 h del inicio del accidente cerebrovascular para recibir prouroquinasa humana recombinante intravenosa (bolo de 15 mg seguido de una infusión de 20 mg dentro de los 30 min) o alteplasa intravenosa (0.9 mg por kg, dosis máxima de 90 mg; bolo del 10% seguido del resto como infusión durante 60 min). El resultado primario de eficacia fue la proporción de pacientes con una puntuación en la Escala de Rankin modificada de 0 o 1 a los 90 días, evaluada mediante una revisión enmascarada en la población por intención de tratar, con un margen de no inferioridad para la razón de riesgo de 0.93. El resultado primario de seguridad fue la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática dentro de las 36 h. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05700591) y ya se ha completado.

Entre el 29 de enero de 2023 y el 14 de marzo de 2024, se asignaron aleatoriamente 1552 pacientes: 775 recibieron prouroquinasa humana recombinante y 777 recibieron alteplasa. El resultado primario de una puntuación en la escala de Rankin modificada de 0 o 1 a los 90 días se alcanzó en 558 (72.0%) de los 775 pacientes del grupo de prouroquinasa humana recombinante frente a 534 (68.7%) de los 777 del grupo de alteplasa (riesgo relativo 1.04 [IC del 95%: 0.98 a 1.10]; $p < 0.0001$ para la no inferioridad). La frecuencia de hemorragia intracraneal sintomática dentro de las 36 h fue menor en el grupo de prouroquinasa humana recombinante que en el grupo de alteplasa (dos [0.3%] de 770 pacientes frente a diez [1.3%] de 775, diferencia de riesgo -1.0 puntos porcentuales [IC del 95%: -2.1 a -0.1]; $p = 0.021$), al igual que la incidencia de hemorragia mayor a los 7 días (cuatro [0.5%] frente a 16 [2.1%]; -1.5 puntos porcentuales [-2.8 a -0.4]; $p = 0.0072$). La mortalidad por todas las causas dentro de los 7 días no difirió entre los grupos (cinco [0.6%] muertes en el grupo de prouroquinasa humana recombinante frente a 13 [1.7%] en el grupo de alteplasa; diferencia de riesgo -1.0 puntos porcentuales; IC del 95%: -2.3 a 0.1]; $p = 0.060$).

En este ensayo, se demostró que la prouroquinasa humana recombinante no es inferior a la alteplasa para lograr un resultado funcional excelente, sin diferencias entre los grupos en los criterios de valoración de seguridad. Estos hallazgos respaldan el uso de la prouroquinasa humana recombinante como una alternativa viable a la alteplasa para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico

que son elegibles para la terapia de trombólisis intravenosa pero no son elegibles para la trombectomía endovascular o que la han rechazado.

Financiación: Tasly Biopharmaceuticals, Programa Nacional Clave de I+D de China, Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Fondo de Innovación para Ciencias Médicas de la Academia China de Ciencias Médicas y Comisión Municipal de Ciencia y Tecnología de Beijing.

Li, Shuya et al. Safety and efficacy of intravenous recombinant human prourokinase for acute ischaemic stroke within 4-5 h after stroke onset (PROST-2): a phase 3, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet Neurology, Volume 24, Issue 1, 33 – 41, 2024.

Psiconeurofarmacología

Aislamiento de neuronas sensibles a psicodélicos que subyacen a estados conductuales ansiolíticos

Recientemente se ha demostrado que los psicodélicos tienen potencial terapéutico para tratar afecciones psiquiátricas. **Muir et al** realizaron una secuenciación de ARN de un solo núcleo en neuronas activadas por psicodélicos en la corteza prefrontal medial de ratones. El psicodélico **2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI)**, un agonista del receptor 5HT2A con efectos similares a los ansiolíticos en ratones, activó un subconjunto específico de neuronas en esta región cerebral. Cuando se reactivaron optogenéticamente, estas neuronas reprodujeron el efecto ansiolítico del DOI sin causar síntomas asociados con eventos similares a los alucinógenos en ratones. Estos resultados sugieren que los efectos terapéuticos y alucinógenos de los psicodélicos pueden disociarse, lo que allana el camino para el desarrollo de drogas más específicas.

Los psicodélicos son prometedores como tratamientos alternativos para los trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, los mecanismos neuronales por los que impulsan los efectos conductuales adaptativos siguen sin estar claros. J. Muir y colegas aislaron las neuronas específicas moduladas por un psicodélico para determinar su papel en la conducta impulsora. Utilizando un integrador de actividad dependiente de la luz y el calcio, etiquetaron genéticamente neuronas sensibles a los psicodélicos en la corteza prefrontal medial (CPFm) de ratones. La secuenciación de ARN de un solo núcleo reveló que el psicodélico impulsó la activación a nivel de red de múltiples tipos de células más allá de las que expresan receptores de 5-hidroxitriptamina 2A. Marcaron las neuronas de la CPFm sensibles a los psicodélicos con una canalrodopsina excitatoria para permitir su manipulación dirigida. Descubrieron que la reactivación de estas células recapitulaba los efectos ansiolíticos del psicodélico sin impulsar sus efectos similares a los alucinógenos. Estos hallazgos revelan información esencial sobre los mecanismos específicos de cada tipo de célula que subyacen a los estados conductuales inducidos por los psicodélicos.

J. Muir et al. Isolation of psychedelic-responsive neurons underlying anxiolytic behavioral states. Science, 14 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723, pp. 802-810. DOI: [10.1126/science.adl0666](https://doi.org/10.1126/science.adl0666)



eurospes
health

Cáncer

Reversión de la resistencia a la inmunoterapia contra el cáncer con anticuerpos dirigidos a la proteína GDF-15

La proteína GDF-15 es un potente inmunosupresor que se sobreexpresa en muchos tumores sólidos e impide los efectos de la inmunoterapia contra el cáncer. En un ensayo clínico realizado por primera vez en humanos, por **Melero** en Pamplona, el anticuerpo dirigido a GDF-15 visugromab revirtió la resistencia mediada por GDF-15 a la inmunoterapia, lo que dio lugar a regresiones tumorales profundas y duraderas en algunos individuos.

Diseño del estudio: ensayo de fase I/IIa del anticuerpo dirigido a GDF-15 visugromab más el anticuerpo dirigido a PD-1 nivolumab.

Población: 25 adultos con tumores sólidos (fase I); tres cohortes de 27 adultos cada una con tumores resistentes a la inmunoterapia (fase IIa).

Puntos finales: seguridad y eficacia preliminar.

Conclusión: la inhibición de GDF-15 puede revertir la resistencia a la inmunoterapia en tumores sólidos.

Las inmunoterapias que bloquean la interacción entre el receptor del «punto de control inmunitario» PD-1 y su ligando PD-L1 —denominadas aquí terapias anti-PD-(L)1— han mejorado sustancialmente el tratamiento de los tumores sólidos. Sin embargo, la mayoría de los tumores que se han diseminado a otras partes del cuerpo son, o se vuelven, resistentes a dichos tratamientos. El GDF-15 es un potente inmunosupresor local en el microambiente tumoral y se sobreexpresa en muchos tumores sólidos. En modelos tumorales de ratón, el GDF-15 afectó la migración de células inmunitarias llamadas linfocitos T y alteró la funcionalidad de varios tipos de células inmunitarias. En ratones con tumores trasplantados, los anticuerpos contra el GDF-15 actuaron en sinergia con los que se dirigían al PD-1, aumentando la regresión tumoral y la afluencia y actividad de las células T2. Estos hallazgos proporcionaron la justificación para probar clínicamente si los anticuerpos dirigidos al GDF-15 podrían revertir la resistencia a la inmunoterapia anti-PD-(L)1. Además, debido a que el GDF-15 puede provocar una pérdida de peso grave (caquexia) en ratones portadores de tumores debido a sus acciones sobre los receptores GFRAL en el cerebro, el bloqueo de esta proteína también podría ayudar a prevenir la caquexia en personas con cáncer.

Después de un estudio inicial de fase I para determinar la dosis segura más alta, individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer urotelial (revestimiento del tracto urinario) o carcinoma hepatocelular (hígado) fuertemente pretratados se inscribieron en un ensayo de fase IIa llamado GDFATHER para recibir terapia combinada con un anticuerpo contra GDF-15 (visugromab) y un anticuerpo contra PD-1 (nivolumab). En ese momento, los tumores de todos los pacientes habían recurrido o se habían vuelto resistentes a la terapia estándar anti-PD-(L)1.

Visugromab más nivolumab indujeron remisiones profundas y duraderas, y entre el 15 y el 19% de los individuos mostraron reducciones tumorales de al menos el 30% en diámetro. Cabe destacar que más de la mitad de las respuestas observadas fueron sustancialmente más fuertes que las logradas con el tratamiento inicial anti-PD-(L)1, lo que indica que los anticuerpos dirigidos contra el GDF-15 no solo pueden revitalizar, sino también mejorar aún más, las respuestas al tratamiento anti-PD(L)-1. Es importante destacar que la combinación de tratamientos fue bien tolerada, y se produjeron eventos adversos de alto grado en menos del 10% de los individuos tratados.

Las biopsias seriadas del tumor revelaron que el bloqueo del GDF-15 aumentó la infiltración de células T en el microambiente del tumor, con evidencia de activación y proliferación de algunas de esas células T. En el subconjunto de individuos con niveles de GDF-15 en la sangre que inducían caquexia, el tratamiento combinado resultó en un aumento de peso sustancial. Estos resultados están en línea

con los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado que utilizó otro anticuerpo dirigido contra el GDF-15 para individuos con caquexia relacionada con el cáncer.

Estos primeros datos en humanos justifican la realización de más pruebas clínicas del tratamiento combinado para cánceres resistentes a la terapia anti-PD-(L)1, así como para tumores sólidos que no se hayan tratado previamente con otras inmunoterapias. Se están realizando preparativos para explorar el uso de visugromab en líneas de tratamiento más tempranas para tumores sólidos metastásicos, y un ensayo en curso está probando la combinación visugromab-nivolumab en individuos con cáncer de vejiga antes de la cirugía.

La investigación básica adicional debería ayudar a revelar los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos inmunosupresores del GDF-15 y el receptor de GDF-15, aún elusivo, en los leucocitos (células inmunitarias).

Estos datos confirman que el GDF-15 derivado de tumores tiene un papel inmunosupresor clave en humanos. Además, parece comprometer el estado nutricional de las personas con cáncer, según Ignacio Melero, de la Clínica Universidad de Navarra y CIBERONC en Pamplona, y en la Universidad de Oxford en Oxford, Reino Unido, y **Eugen Leo**, en Catalym Therapeutics, Múnich, Alemania.

El GDF-15 se produce con frecuencia en los cánceres y se puede encontrar en la sangre y en el microambiente tumoral. Hasta ahora, no se ha identificado ningún receptor para el GDF-15 en los leucocitos. Sin embargo, los modelos preclínicos demuestran que la inhibición del GDF-15 en combinación con el bloqueo de los puntos de control inmunitario mejora la respuesta y el resultado. Los autores realizaron un estudio de fase I/IIa en personas con cánceres recidivantes/refractarios de un anticuerpo dirigido al GDF-15 (visugromab) combinado con nivolumab. Curiosamente, observaron respuestas parciales y completas a la combinación, resume el experto John Haanen, del Instituto Oncológico de los Países Bajos, en Ámsterdam.

Melero, I. et al. Neutralizing GDF-15 can overcome anti-PD-1 and anti-PD-L1 resistance in solid tumours. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08305-z> (2024).

Nature, 11 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04081-y>

Modulación de la inmunidad tumoral por macrófagos

Las células T pueden reconocer y matar células tumorales, distinguiéndolas de las células normales del cuerpo. La promesa de la inmunoterapia basada en células T para algunos cánceres ha impulsado la investigación destinada a ampliar la gama de pacientes que se benefician de tratamientos nuevos y mejorados. En consecuencia, las potentes herramientas genómicas y de imagenología han catalogado el “paisaje inmunológico” de una serie de cánceres, determinando las células inmunes dentro de un tumor, las características moleculares de estas células y su posicionamiento espacial. Sin embargo, definir cómo interactúan las células inmunes y las células tumorales e identificar los nodos de comunicación que pueden ser el objetivo sigue siendo un desafío. **Kuratani et al** informan que la producción de factor plaquetario 4 (PF4) por macrófagos asociados a tumores (TAM) impulsa la polarización de las células T reguladoras (células Treg) a un fenotipo similar al de las células T auxiliares 1 (TH1), las llamadas células Treg TH1, y que la interrupción de este eje reduce el crecimiento del tumor, ofreciendo nuevos objetivos potenciales para la terapia inmunológica.

El microambiente tumoral (TME) contiene numerosas células inmunosupresoras, incluidas las células reguladoras Células T (Tregs). Dentro del TME, los Tregs se inclinan hacia un subconjunto de células de tipo T helper 1 (TH1) conocido como TH1-Tregs. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la generación de TH1-Tregs en el TME no se comprenden bien. Kuratani et al informan que los macrófagos asociados a tumores secretan la quimiocina Factor plaquetario 4 (PF4), que impulsa la polarización de las células Treg en células Treg TH1. La eliminación genética o la neutralización mediada por anticuerpos monoclonales de PF4 en ratones portadores de tumores disminuyó la

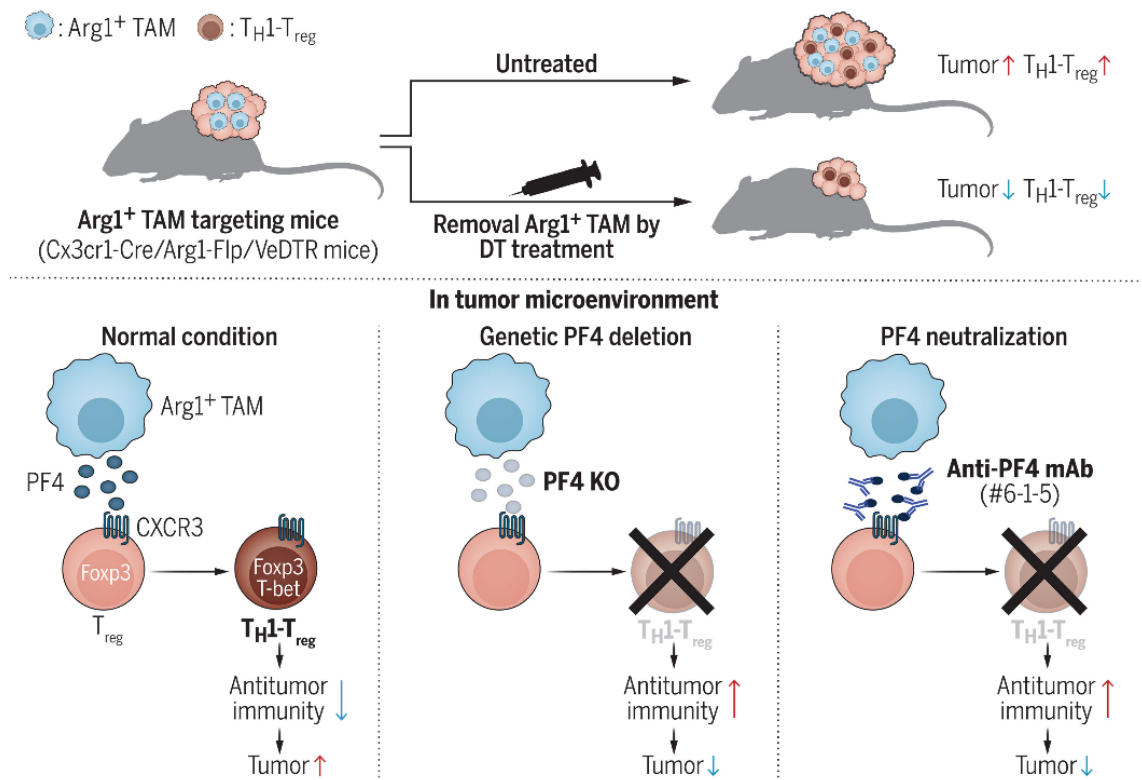
expresión de células Treg TH1. Las células Treg en el tejido tumoral mejoraron la inmunidad antitumoral y suprimieron el crecimiento tumoral. Esta vía molecular puede abrir nuevas vías para la inmunoterapia contra el cáncer dirigida a los macrófagos asociados a tumores y las células Treg dentro del tejido tumoral.

Dentro de una masa tumoral, no solo hay células tumorales, sino también varias células no tumorales, como células inmunitarias, fibroblastos y células vasculares, que forman el llamado microambiente tumoral (TME). Las células del TME, como las células T CD8⁺ citotóxicas y las células asesinas naturales, desempeñan funciones antitumorales, mientras que otras exhiben funciones protumorales. Las células T reguladoras (células Treg), un subconjunto de las células T CD4⁺ auxiliares, desempeñan funciones importantes en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y suprimir la autoinmunidad en individuos sanos. Entre las células Treg, un subconjunto conocido como células Treg de tipo T colaborador 1 (TH1) (células Treg TH1) se acumula en gran medida dentro de la masa tumoral y suprime la inmunidad antitumoral. La eliminación de las células Treg TH1 podría ser una estrategia inmunoterapéutica prometedora contra el cáncer porque se considera más segura que eliminar todas las células Treg, lo que podría provocar autoinmunidad. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos moleculares que impulsan la alta acumulación de células Treg TH1 en el tejido tumoral.

Los macrófagos son células inmunitarias innatas presentes en varios tejidos, incluido el tejido tumoral, donde pueden diferenciarse en macrófagos asociados a tumores (MAT), un subconjunto especializado que desempeña un papel clave en la promoción del crecimiento tumoral y la modulación de las respuestas inmunitarias. Debido a que estudios anteriores han demostrado que la disminución de macrófagos mediada por anticuerpos monoclonales (mAb) reduce las células Treg en el TME, los autores se preguntaron si los TAM están involucrados en la mayor presencia de células TH1-Treg en el TME. Para explorar esta posible relación causal, desarrollaron un modelo de ratón transgénico en el que los TAM pueden marcarse específicamente y agotarse condicionalmente mediante el uso de un sistema de selección de células genéticas interseccionales llamado VeDTR. Plantearon la hipótesis de que el uso de estos ratones permite analizar el impacto del agotamiento de TAM en la población de células TH1-Treg en el TME y revelar la comunicación celular entre TAM y células Treg.

Los TAM expresan arginasa 1 (Arg1) en niveles altos y exclusivos en comparación con los de otros macrófagos residentes en los tejidos. Cuando seleccionaron los genes Cx3cr1 y Arg1 en el sistema VeDTR, los macrófagos Arg1⁺ fueron el objetivo específico en ratones con tumores. Utilizando estos ratones, descubrieron que los macrófagos Arg1⁺ constituyen un subconjunto importante de TAM y no se detectaron en otros órganos. Tras el agotamiento de los TAM Arg1⁺, observaron una reducción tanto del crecimiento tumoral como de las proporciones de células Treg TH1 en el TME. A continuación, examinaron si los TAM Arg1⁺ inducen la polarización de las células Treg en células Treg TH1. El cocultivo con TAM Arg1⁺ indujo la polarización de las células Treg TH1, incluso sin interacción física directa. Cuando analizaron mediante análisis de secuenciación de ARN de células individuales y en masa los factores humorales derivados de los TAM Arg1⁺ que inducen la polarización de las células Treg TH1, identificaron una quimiocina llamada factor plaquetario 4 (PF4) como el inductor de la polarización de las células Treg TH1, de una manera dependiente de CXCR3. Se detectó una alta expresión de PF4 en macrófagos específicamente en los TAM Arg1⁺ pero no en otros macrófagos tisulares. Además, descubrieron que las altas concentraciones de ácido láctico, comúnmente asociadas con el "efecto Warburg", podrían contribuir a la inducción de PF4 en macrófagos. Tanto los ratones convencionales como los deficientes en PF4 específicos de macrófagos exhibieron un crecimiento tumoral reducido y proporciones de células Treg TH1 en el TME. Por último, cuando probaron la neutralización de PF4 utilizando un mAb recién generado para PF4 [mAb anti-PF4 (#6-1-5)] en ratones con tumores, tanto el crecimiento tumoral como las proporciones de células TH1-Treg en el TME se redujeron, lo que llevó a una mayor inmunidad antitumoral.

Identificaron el PF4 secretado por TAM Arg1⁺ como un determinante clave de la acumulación de células TH1-Treg en el TME, que suprime la inmunidad antitumoral y promueve el crecimiento tumoral. Además, la neutralización de PF4 inhibe la polarización de las células TH1-Treg y suprime el crecimiento tumoral. Dado que los datos de *The Cancer Genome Atlas* sugieren que una mayor cantidad de TAM PF4⁺ se asocia con peores pronósticos en humanos, PF4 representa un nuevo objetivo potencial para la inmunoterapia contra el cáncer.



Ayumi Kuratani et al. Platelet factor 4-induced TH1-Treg polarization suppresses antitumor immunity. *Science*, 22 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724. DOI: [10.1126/science.adn8608](https://doi.org/10.1126/science.adn8608)

Pembrolizumab, radioterapia y cirugía frente a radioterapia y cirugía para el sarcoma de tejidos blandos de las extremidades

Aproximadamente la mitad de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos localizado de alto riesgo en las extremidades desarrollan metástasis. El objetivo de **Yvonne M Mowery y colegas** era evaluar si la adición de pembrolizumab a la radioterapia y la cirugía preoperatorias mejoraría la supervivencia libre de enfermedad.

Completaron un ensayo clínico aleatorizado y abierto en pacientes con sarcoma pleomórfico indiferenciado de grado 2 o 3, estadio III o liposarcoma pleomórfico o desdiferenciado de las extremidades y la cintura escapular. Los pacientes se inscribieron en 20 instituciones académicas en Australia, Canadá, Italia y los EE. UU. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a radioterapia preoperatoria y luego cirugía (grupo de control) o pembrolizumab preoperatorio con radioterapia (iniciada entre 1 y 14 días después de la primera dosis de pembrolizumab) y luego cirugía y pembrolizumab posoperatorio (grupo experimental). Se administró pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas) en tres ciclos neoadyuvantes (antes, durante y después de la radioterapia) y 14 o menos ciclos adyuvantes. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03092323).

Entre el 18 de noviembre de 2017 y el 14 de noviembre de 2023, 143 participantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento. Un análisis modificado por intención de tratar de 127 pacientes con una mediana de seguimiento de 43 meses mostró que el grupo experimental (n = 64) tuvo una supervivencia sin enfermedad significativamente más prolongada que el grupo de control (n = 63; log-rank unilateral p = 0.035; razón de riesgo [HR] 0.61; IC del 90% 0.39-0.96). La supervivencia sin enfermedad a los 2 años aumentó un 15% con la adición de pembrolizumab: 52% (IC del 90% 42-64) y 67% (IC del 90% 58-78) para los grupos de control y experimental, respectivamente. La supervivencia sin enfermedad mejoró de manera similar con pembrolizumab para la población de pacientes con intención de tratar (HR 0.61 [IC del 90% 0.39-0.95]). Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo experimental (56%) que en el grupo de control (31%).

La adición de pembrolizumab a la radioterapia y la cirugía preoperatorias mejora la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con sarcoma pleomórfico indiferenciado en estadio III y liposarcoma pleomórfico o desdiferenciado de las extremidades, lo que establece una nueva opción de tratamiento prometedora para estos pacientes.

Financiación: Stand Up to Cancer y Merck Sharp & Dohme.

Mowery, Yvonne M et al. Safety and efficacy of pembrolizumab, radiation therapy, and surgery versus radiation therapy and surgery for stage III soft tissue sarcoma of the extremity (SU2C-SARC032): an open-label, randomised clinical trial. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2053 – 2064, 2024.

Glofitamab más gemcitabina y oxaliplatino (GemOx) versus rituximab-GemOx para el linfoma difuso de células B grandes

La monoterapia con glofitamab induce una remisión duradera en pacientes con linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario después de dos o más terapias previas, pero que no se ha evaluado previamente como terapia de segunda línea. **Jeremy S Abramson, Matthew Ku, Mark Hertzberg, Hui-Qiang Huang, Christopher P Fox y colegas** investigaron la eficacia y seguridad de glofitamab más gemcitabina-oxaliplatino (Glofit-GemOx) frente a rituximab (R)-GemOx en pacientes con linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario.

El ensayo STARGLO de fase 3, aleatorizado y abierto se realizó en 62 centros de 13 países de Asia y Australia, Europa y América del Norte. Reclutaron pacientes no aptos para trasplante (de 18 años o más) con enfermedad difusa refractaria o recidivante confirmada histológicamente.

El comité de revisión independiente del ensayo, que evaluó todos los criterios de valoración basados en la respuesta, no tuvo conocimiento de la asignación del tratamiento. El criterio de valoración principal fue la supervivencia general. Los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar en todos los pacientes asignados aleatoriamente. Presentaron los resultados tanto del análisis primario (fecha de corte: 29 de marzo de 2023) como del análisis actualizado después de que todos los pacientes hubieran completado la terapia del estudio (fecha de corte: 16 de febrero de 2024). Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron cualquier tratamiento del estudio. Este estudio está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT04408638.

Del 23 de febrero de 2021 al 14 de marzo de 2023, se inscribieron 274 pacientes y se los asignó aleatoriamente para recibir Glofit-GemOx (n = 183) o R-GemOx (n=91). 158 (58%) pacientes eran hombres y 116 (42%) eran mujeres; la mediana de edad fue de 68 años (RIC 58-74). En el análisis primario después de un seguimiento medio de 11.3 meses (IC del 95%: 9.6-12.7), la supervivencia general mejoró significativamente con Glofit-GemOx frente a R-GemOx (mediana no estimable [NE; 95% IC 13.8 meses-NE] frente a 9.0 meses [7.3-14.4]; razón de riesgo [HR] 0.59 [IC del 95% 0.40-0.89]; p=0.011) En el análisis actualizado después de un seguimiento medio de 20.7 meses (19.9-23.3), se observó una mejora consistente en la supervivencia general con Glofit-GemOx frente a R-GemOx (mediana de 25.5 meses [18.3-NE] frente a 12.9 meses [7.9-18.5]; HR 0.62 [0.43-0.88]). En los grupos de seguridad, 180 (100%) pacientes del grupo Glofit-GemOx y 84 (96%) de los 88 pacientes del grupo R-GemOx tuvieron al menos un evento adverso durante el período del estudio. El síndrome de

liberación de citocinas ocurrió en 76 (44%) de 172 pacientes expuestos a glofitamab y fue predominantemente de bajo grado. Se produjeron muertes relacionadas con glofitamab o rituximab en cinco (3%) pacientes del grupo Glofit-GemOx y en un (1%) paciente del grupo R-GemOx.

Glofit-GemOx tuvo un beneficio significativo en la supervivencia general en comparación con R-GemOx, lo que respalda su uso en pacientes no elegibles para trasplante con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario después de una o más líneas de terapia previas.

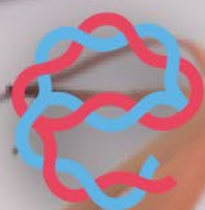
Financiación: F Hoffmann-La Roche.

Abramson, Jeremy S et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. The Lancet, Volume 404, Issue 10466, 1940 – 1954, 2024.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es la séptima causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Existen dos subtipos patológicos principales: carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago. Los estudios epidemiológicos realizados en la última década han demostrado un aumento gradual de la incidencia del adenocarcinoma esofágico en todo el mundo. El pronóstico del cáncer esofágico ha mejorado considerablemente gracias a los avances en la detección, los procedimientos quirúrgicos y las nuevas modalidades de tratamiento. Es especialmente notable el éxito alcanzado con las terapias de modalidad combinada, que incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia, para tratar el cáncer esofágico localmente avanzado. La inmunoterapia se ha convertido en un tratamiento crucial para el cáncer esofágico, y las terapias basadas en inhibidores de puntos de control inmunitario se han establecido ahora como el estándar de atención en los entornos adyuvantes y metastásicos de primera línea. **Hong Yang, Feng Wang, Christopher L Hallemeier, Toni Lerut y Jianhua Fu** ofrecen una descripción general de los avances en la detección, el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de células escamosas esofágico y el adenocarcinoma esofágico, con especial atención a las terapias neoadyuvantes para el cáncer esofágico localmente avanzado y las terapias basadas en inhibidores de puntos de control inmunitario.

Yang, Hong et al. Oesophageal cancer. The Lancet, Volume 404, Issue 10466, 1991 – 2005, 2024.



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico es un síndrome complejo definido por hipoperfusión sistémica y gasto cardíaco inadecuado que surge de una amplia gama de causas subyacentes. Aunque la comprensión de la epidemiología del shock cardiogénico, los subfenotipos específicos, la hemodinámica y la estadificación de la gravedad del shock cardiogénico ha evolucionado, pocas intervenciones terapéuticas han demostrado beneficios para la supervivencia. Los resultados de ensayos controlados aleatorizados fundamentales respaldan la revascularización temprana del vaso culpable en el shock cardiogénico relacionado con el infarto y brindan evidencia de una mejor supervivencia con el uso de soporte circulatorio temporal en pacientes seleccionados. Sin embargo, quedan numerosas preguntas sin respuesta, incluidas las pautas farmacoterapéuticas óptimas, el papel de los dispositivos de soporte circulatorio mecánico, el manejo de la disfunción orgánica secundaria y el mejor tratamiento de apoyo. **Enzo Lüsebrink, Leonhard Binzenhöfer, Marianna Adamo, Roberto Lorusso, Alexandre Mebazaa, David A Morrow y colegas** resumen las definiciones actuales, los principios fisiopatológicos y los enfoques de manejo en el shock cardiogénico, y destacan las brechas de conocimiento clave para avanzar en la terapia de choque individualizada y el uso ético basado en la evidencia de la tecnología y los recursos modernos en el shock cardiogénico.

La tasa de mortalidad a corto plazo del shock cardiogénico se ha estancado en alrededor del 40-50% a pesar de los avances en la atención crítica cardiovascular.

Lüsebrink, Enzo et al. Cardiogenic shock. The Lancet, Volume 404, Issue 10466, 2006 – 2020, 2024.

Implantación de válvula aórtica transcáteter e intervención coronaria percutánea en pacientes con estenosis valvular aórtica y enfermedad coronaria

Los pacientes con estenosis aórtica grave presentan con frecuencia (~50%) enfermedad coronaria obstructiva concomitante. Las pautas actuales recomiendan el reemplazo valvular aórtico quirúrgico combinado (SAVR) y el injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG) como el tratamiento preferido. El implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) y la intervención coronaria percutánea (PCI) guiada por reserva de flujo fraccional (FFR) representan una alternativa de tratamiento válida. El objetivo del estudio de Elvin Kedhi y colegas fue evaluar la no inferioridad de la PCI guiada por FFR más TAVI frente a SAVR más CABG en pacientes con estenosis aórtica grave y enfermedad coronaria compleja.

Este ensayo internacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, de no inferioridad y controlado aleatorizado se llevó a cabo en 18 centros médicos terciarios de toda Europa. Los pacientes (de ≥70 años) con estenosis aórtica grave y enfermedad coronaria compleja, considerados factibles para el tratamiento percutáneo o quirúrgico según el equipo cardíaco del lugar, fueron asignados aleatoriamente (1:1) a PCI guiada por FFR más TAVI o SAVR más CABG según una secuencia generada por computadora con tamaños de bloques permutados aleatorios estratificados por sitio. El criterio de valoración principal fue un compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular incapacitante, revascularización del vaso diana clínicamente motivada, reintervención valvular y sangrado potencialmente mortal o incapacitante al año posterior al tratamiento. El ensayo se diseñó para la no inferioridad (con un margen del 15%) y, si se cumplía, para la superioridad. Los análisis primarios y de seguridad se realizaron según un principio de intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03424941) y está cerrado.

Entre el 31 de mayo de 2018 y el 30 de junio de 2023, se inscribieron 172 pacientes, de los cuales 91 fueron asignados al grupo de PCI guiada por FFR más TAVI y 81 al grupo de SAVR más CABG. La media de edad de los pacientes fue de 76.5 años (DE 3.9). 118 (69%) de los 172 pacientes eran hombres y 54 (31%) pacientes eran mujeres. La PCI guiada por FFR más TAVI resultó en resultados favorables para el criterio de valoración principal (cuatro [4%] de 91 pacientes) frente a SAVR más CABG (17 [23%] de 77 pacientes; diferencia de riesgo -18.5 [IC del 90%: -27.8 a -9.7]), que estuvo por debajo del

margen de no inferioridad preespecificado del 15% (pno inferioridad <0.001). La PCI guiada por FFR más TAVI fue superior a SAVR más CABG (cociente de riesgos 0,17 [IC del 95%: 0.06–0.51]; p superioridad <0.001), lo que se debió principalmente a la mortalidad por todas las causas (ninguno [0%] de 91 pacientes frente a siete [10%] de 77 pacientes; p = 0.0025) y hemorragia potencialmente mortal (dos [2%] frente a nueve [12%]; p = 0.010).

El ensayo TCW es el primer ensayo que compara el tratamiento percutáneo con el tratamiento quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica grave y enfermedad coronaria compleja, y muestra resultados favorables en cuanto a mortalidad y puntos finales primarios con el tratamiento percutáneo.

Financiación: Isala Heart Centre y Medtronic.

Elvin Kedhi et al. TransCatheter aortic valve implantation and fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus conventional surgical aortic valve replacement and coronary bypass grafting for treatment of patients with aortic valve stenosis and complex or multivessel coronary disease (TCW): an international, multicentre, prospective, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet, Volume 404, Issue 10471p2593-2602, December 21, 2024.

Paro cardíaco súbito y muerte en deportistas

El paro cardíaco súbito y la muerte ocurren entre deportistas competitivos y recreativos en todo el espectro de edad, sexo y nivel de competencia. Estos eventos son trágicos, potencialmente prevenibles y representan un problema de salud pública global. Actualmente, la incidencia precisa de paro cardíaco súbito y muerte entre todos los atletas es incierta debido a la falta de notificación obligatoria de casos y de la infraestructura para procesar todos los casos que ocurren dentro de la población general. También existen disparidades en los resultados entre atletas negros y blancos sin explicación. Las causas de paro cardíaco súbito y muerte dependen de la edad, y las afecciones cardíacas genéticas y los casos inexplicables (es decir, autopsias normales) predominan entre los atletas más jóvenes, y la enfermedad de la arteria coronaria representa la mayoría de los casos entre los atletas veteranos de másteres. Determinar las mejores prácticas para la prevención del paro cardíaco súbito primario y la muerte, incluida la detección previa a la participación, sigue siendo controvertido. Sin embargo, la prevención secundaria basada en un plan de acción de emergencia representa incontrovertiblemente un aspecto fundamental de la atención cardíaca integral para todos los atletas.

Kim, Jonathan H et al. A contemporary review of sudden cardiac arrest and death in competitive and recreational athletes. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2209 – 2222, 2024.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Tendencias mundiales en la prevalencia y el tratamiento de la diabetes de 1990 a 2022

La diabetes se puede detectar en el nivel de atención primaria de salud y los tratamientos eficaces reducen el riesgo de complicaciones. No hay suficientes datos sobre la cobertura del tratamiento de la diabetes y cómo ha cambiado. Se han estimado las tendencias de 1990 a 2022 en la prevalencia y el tratamiento de la diabetes para 200 países y territorios.

Se han utilizado datos de 1108 estudios representativos de la población con 141 millones de participantes de 18 años o más con mediciones de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c), e información sobre el tratamiento de la diabetes. Se ha definido la diabetes como tener una glucosa plasmática en ayunas (FPG) de 7.0 mmol/L o más, tener una HbA1c de 6.5% o más, o tomar medicación para la diabetes.

En 2022, se estima que 828 millones (intervalo de credibilidad del 95% [ICr] 757-908) de adultos (de 18 años o más) tenían diabetes, un aumento de 630 millones (554-713) con respecto a 1990. Entre 1990 y 2022, la prevalencia estandarizada por edad de la diabetes aumentó en 131 países para las mujeres y en 155 países para los hombres, con una probabilidad posterior de más de 0.80. Los mayores aumentos se produjeron en los países de ingresos bajos y medios del sudeste asiático (p. ej., Malasia), el sur de Asia (p. ej., Pakistán), Oriente Medio y el norte de África (p. ej., Egipto) y América Latina y el Caribe (p. ej., Jamaica, Trinidad y Tobago y Costa Rica). La prevalencia estandarizada por edad no aumentó ni disminuyó con una probabilidad posterior de más de 0.80 en algunos países de Europa occidental y central, África subsahariana, Asia oriental y el Pacífico, Canadá y algunas naciones insulares del Pacífico donde la prevalencia ya era alta en 1990; disminuyó con una probabilidad posterior de más de 0.80 en las mujeres de Japón, España y Francia, y en los hombres de Nauru. La prevalencia más baja del mundo en 2022 se registró en Europa occidental y África oriental para ambos sexos, y en Japón y Canadá para las mujeres, y la prevalencia más alta del mundo en 2022 se registró en países de Polinesia y Micronesia, algunos países del Caribe y Oriente Medio y el norte de África, así como en Pakistán y Malasia. En 2022, 445 millones (ICr del 95% 401-496) de adultos de 30 años o más con diabetes no recibieron tratamiento (el 59% de los adultos de 30 años o más con diabetes), 3.5 veces la cifra de 1990. De 1990 a 2022, la cobertura del tratamiento de la diabetes aumentó en 118 países para las mujeres y 98 países para los hombres con una probabilidad posterior de más de 0.80. La mayor mejora en la cobertura del tratamiento se produjo en algunos países de Europa central y occidental y América Latina (México, Colombia, Chile y Costa Rica), Canadá, Corea del Sur, Rusia, Seychelles y Jordania. No hubo aumento en la cobertura del tratamiento en la mayoría de los países de África subsahariana; el Caribe; los países insulares del Pacífico; y el sur, sudeste y centro de Asia. En 2022, la cobertura del tratamiento estandarizada por edad fue más baja en los países de África subsahariana y el sur de Asia, y la cobertura del tratamiento fue inferior al 10% en algunos países africanos. La cobertura del tratamiento fue del 55% o más en Corea del Sur, muchos países occidentales de altos ingresos y algunos países de Europa central y oriental (por ejemplo, Polonia, Chequia y Rusia), América Latina (por ejemplo, Costa Rica, Chile y México) y Oriente Medio y el norte de África (por ejemplo, Jordania, Qatar y Kuwait).

En la mayoría de los países, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, el tratamiento de la diabetes no ha aumentado en absoluto o no ha aumentado lo suficiente en comparación con el aumento de la prevalencia. La carga de la diabetes y la diabetes no tratada recae cada vez más sobre los países de ingresos bajos y medios. La expansión del seguro de salud y la atención primaria de salud debe ir acompañada de programas de diabetes que realineen y doten de recursos a los servicios de salud para mejorar la detección temprana y el tratamiento eficaz de la diabetes.

Financiación: Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, Investigación e Innovación del Reino Unido (Research England) y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

Zhou, Bin et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2077 – 2093, 2024.

El ayuno intermitente reduce peso, aumenta la esperanza de vida y te hace calvo

El ayuno puede reducir el peso, pero también el crecimiento del cabello. Los experimentos demuestran que el ayuno intermitente, una moda alimentaria, ralentiza el crecimiento del cabello tanto en humanos como en ratones.

Los datos recopilados en ratones y humanos sugieren que un régimen popular para perder peso frena el crecimiento del cabello. Los hallazgos del estudio muestran que el ayuno intermitente, que implica breves períodos de privación de alimentos, desencadena una respuesta de estrés que puede inhibir o incluso matar las células madre del folículo piloso, que dan lugar al cabello. Los resultados, publicados en *Cell*, sugieren que, aunque el ayuno a corto plazo puede proporcionar beneficios para la salud, como una mayor esperanza de vida en ratones, no todos los tipos de tejidos y células se benefician.

"Me sorprendió escuchar estos resultados", dice Ömer Yilmaz, un biólogo de células madre del Instituto Tecnológico de Massachusetts en Cambridge que no participó en el estudio. "Hemos llegado a esperar que el ayuno sea beneficioso para la mayoría, si no todos los tipos de células, y bueno para las células madre. Esto es lo contrario de lo que esperábamos, y el hallazgo parece ser cierto en los seres humanos".

Durante la última década, el ayuno intermitente se ha convertido en uno de los regímenes dietéticos más populares; según un recuento, alrededor del 12% de los adultos en los Estados Unidos lo practicaban en 2023. Una de las formas más comunes es la alimentación restringida en el tiempo, que implica comer solo dentro de un período de tiempo limitado cada día.

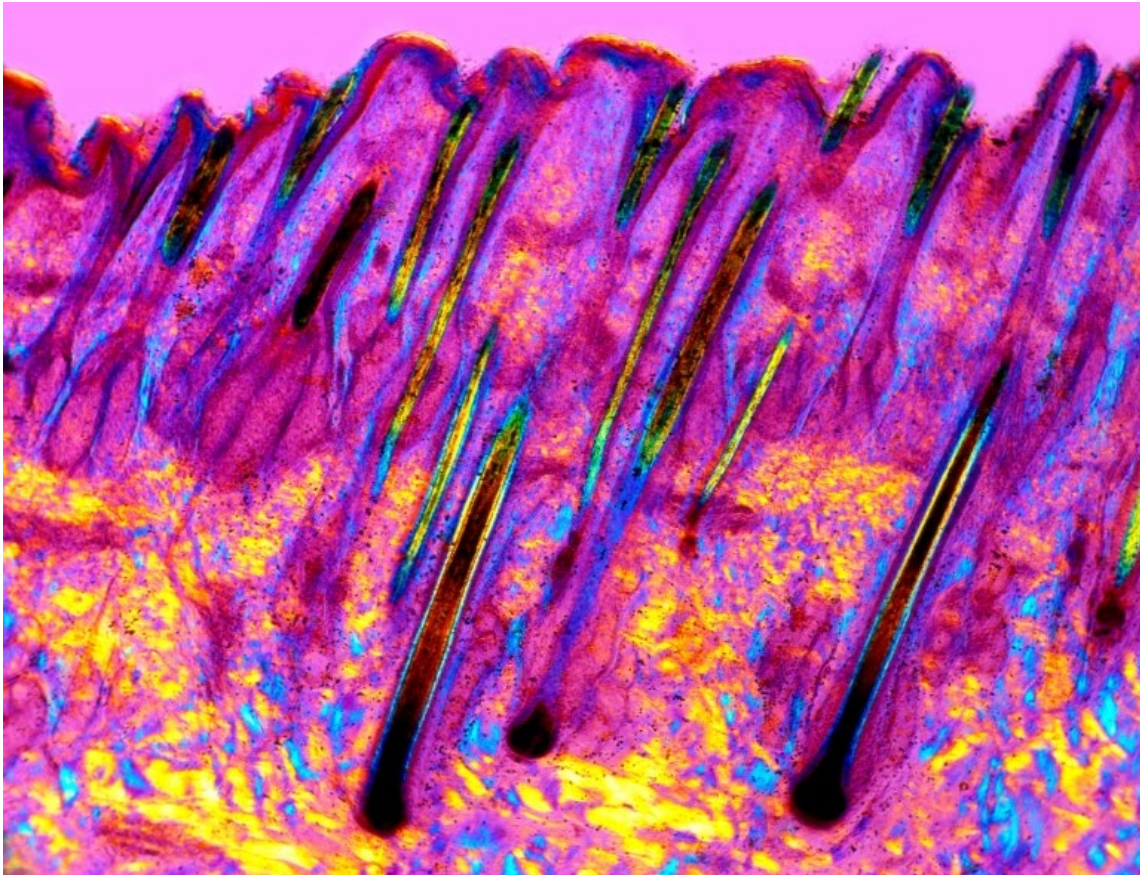
Las células madre parecen ser particularmente vulnerables a los cambios en la dieta. Por ejemplo, Yilmaz y sus colegas informaron en agosto que las células madre en los intestinos de los ratones mostraron un estallido de actividad durante la comida posterior al ayuno. Esta actividad ayudó a reparar el daño en los intestinos de los animales.

Para saber si la dieta afecta al crecimiento del pelo, que puede verse afectado por el estrés, Bing Zhang, biólogo regenerativo de la Universidad Westlake en Zhejiang, China, y sus colegas afeitaron a ratones y los sometieron a uno de dos regímenes de ayuno intermitente: alimentación restringida en el tiempo y ayuno en días alternos, en el que los animales ayunaron durante 24 horas y luego comieron su dieta normal durante las siguientes 24 horas. Al final del estudio de tres meses, los ratones a dieta no habían recuperado tanto pelo como los animales de control que comieron una cantidad similar de calorías.

Los investigadores relacionaron este efecto con la muerte de las células madre de los folículos pilosos. Experimentos posteriores demostraron que el ayuno intermitente activaba la comunicación entre las glándulas suprarrenales, órganos que producen hormonas del estrés, y las células grasas de la piel. Esta comunicación cruzada hacía que las células grasas de la piel liberaran moléculas llamadas ácidos grasos. Los ácidos grasos alteraban el metabolismo de las células madre y causaban daños que, en algunos casos, conducían a la muerte de las células madre. La aplicación de una crema antioxidante antes y durante la dieta impidió el retraso del crecimiento del cabello, lo que sugiere que este efecto no es inevitable.

Para saber si este efecto se extiende a los humanos, los investigadores asignaron aleatoriamente a 49 personas a un régimen de ayuno intermitente o a un grupo de control, cuyos miembros comieron sin restricciones de tiempo. El crecimiento del cabello en el grupo de ayuno fue un 18% más lento que en el grupo de control. Las pruebas moleculares encontraron evidencia de que un mecanismo similar al observado en los ratones podría ser responsable de este efecto. Resulta "intrigante" que estos efectos no se extendieran a las células madre relacionadas que forman y reparan la capa externa de la piel, sino que esas células forman una barrera inmunitaria esencial, dice Elaine Fuchs, investigadora de células madre en la Universidad Rockefeller de la ciudad de Nueva York que no participó en el estudio. "Al menos algunos de nosotros estaríamos de acuerdo en que, a menos que seas un buey almizclero en la tundra de Alaska, el pelo es prescindible", dice Fuchs. "En el ayuno intermitente, el cuerpo no sabe cuándo recibirá la próxima comida, y la necesidad pasa a ser proteger los órganos principales y prescindir de los que no son esenciales".

Yilmaz y sus colegas también encontraron una desventaja del ayuno intermitente: la dieta podría inducir el desarrollo de tumores intestinales precancerosos si los ratones incurrieran en un cambio genético causante de cáncer durante el período posterior al ayuno. Estos hallazgos deberían impulsar más investigaciones sobre los efectos del ayuno en las células del cerebro y el hígado, dice Yilmaz.



El cabello humano brota de los folículos, que contienen células madre sensibles a los cambios en la dieta (coloreadas artificialmente). Crédito: Dr. Keith Wheeler/SPL

Max Kozlov. *Nature*, 13 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04084-9>

Chen, H. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.004> (2025).

Fármacos para la dislipidemia

Desde el descubrimiento de las estatinas y los resultados del Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (4S) hace tres décadas, se han producido avances notables, según Timo Strandberg y colegas. Se han realizado avances en el tratamiento de la dislipidemia, un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las estatinas seguras y eficaces siguen siendo la piedra angular del enfoque terapéutico para esta indicación, incluso para los niños con dislipidemia genética, y son uno de los medicamentos más recetados en el mundo. Sin embargo, a pesar de la asequibilidad de las estatinas genéricas, siguen siendo infrautilizadas en todo el mundo. Es probable que se requiera el uso de ezetimiba para reducir aún más el colesterol LDL plasmático y la focalización de otras lipoproteínas aterogénicas, como las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la lipoproteína (a), para reducir aún más los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los medicamentos dirigidos a estas lipoproteínas, incluidos los métodos de silenciamiento y edición de genes que suprimen de forma duradera la producción de proteínas, como PCSK9 y ANGPTL3, abren nuevas opciones terapéuticas para reducir aún más el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Introducción

En noviembre de 2024 se cumple el 30º Aniversario del Estudio de Supervivencia con Simvastatina (4S) escandinavo. Este ensayo clínico fue el primero en demostrar que el tratamiento para reducir el colesterol con una estatina redujo la incidencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y salvó vidas al reducir la mortalidad por todas las causas en un 30%. Dirigido por el cardiólogo noruego Terje Pedersen, el estudio revolucionó la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y debería haber puesto fin por fin a las llamadas guerras del colesterol, una de las principales controversias de la medicina moderna hasta la fecha. La idea de que la acumulación de colesterol causa aterosclerosis se postuló hace más de un siglo, pero no fue hasta el informe del estudio cardíaco de Framingham que el colesterol alto se volvió a identificar como un factor de riesgo clave. El tratamiento farmacológico de la dislipidemia en la clínica era poco común antes del 4S. En los casos más graves, como la hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica, se utilizaron colestiramina, clofibrato y procedimientos médicos, como el bypass ileal y la plasmaféresis. La principal razón de los malos resultados de los antiguos fármacos para la dislipidemia fue su modesta reducción del colesterol LDL plasmático y los efectos adversos asociados.

Dos descubrimientos fueron especialmente impactantes para el campo: primero, el reconocimiento, con el Premio Nobel, del receptor LDL (LDLR) como el principal regulador del metabolismo celular del colesterol; y segundo, los grandes esfuerzos de Akira Endo y sus colegas Akira Yamamoto e Hiroshi Mabuchi, que llevaron al descubrimiento de las estatinas. Inspirado por el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, Endo había estudiado 6000 mohos por su capacidad para prevenir la síntesis celular de colesterol. En 1973, encontró un compuesto inhibidor de la síntesis de colesterol llamado compactina, producido por *Penicillium citrinum*. Desde el punto de vista mecanístico, la inhibición de la síntesis hepática de colesterol redujo el colesterol LDL plasmático al estimular la regulación positiva del LDLR hepático y, en consecuencia, aumentó la eliminación de las partículas LDL circulantes. El descubrimiento de la compactina (o mevastatina) fue un precursor del desarrollo de estatinas más eficaces que, después de 4S, transformaron drásticamente la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y se convirtieron en uno de los fármacos más utilizados en todo el mundo.

Sin embargo, las estatinas no fueron la primera ni la última clase de fármacos utilizados para tratar la dislipidemia. Para reducir aún más el colesterol LDL y otras lipoproteínas aterogénicas más allá de lo que se puede lograr con las estatinas, ha surgido una nueva ola en el tratamiento de las dislipidemias.

Definición, prevalencia global y significado de las dislipidemias

Fenotípicamente, las dislipidemias se definen como un trastorno del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas caracterizado por altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos, lipoproteína(a) o colesterol LDL, o por bajas concentraciones de colesterol HDL, que pueden ocurrir de forma aislada o como parte de una hiperlipidemia combinada. Las dislipidemias son molecularmente heterogéneas y varían desde formas monogénicas relativamente poco comunes (p. ej., hipercolesterolemia familiar) hasta afecciones poligénicas complejas y comunes, y pueden dividirse en tipos primarios y secundarios (p. ej., debidos al hipotiroidismo o a la diabetes y la obesidad). Las dislipidemias suelen ser el resultado de perturbaciones cinéticas en las lipoproteínas circulantes (es decir, debido a la sobreproducción, el bajo catabolismo o ambos); el objetivo fundamental de las farmacoterapias es corregir estos defectos.

Cualquiera que sea el mecanismo subyacente, las dislipidemias son un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En 2019, 3.78 millones de muertes por cardiopatía isquémica se atribuyeron a la hipercolesterolemia. Las muertes por cardiopatía isquémica atribuidas a la hipercolesterolemia ocurren tanto en países de ingresos altos (PIA), impulsadas principalmente por la epidemia de obesidad que predispone a las personas al síndrome metabólico y al envejecimiento, como en países de ingresos bajos y medios (PIMB), donde la terapia subóptima contribuye aún más a las tasas cada vez mayores de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La prevalencia de dislipidemia es extremadamente baja en las poblaciones indígenas y en las poblaciones en extrema pobreza, pero la prevalencia aumenta con la edad y en aquellos de bajo nivel

socioeconómico. Anteriormente, el riesgo relacionado con la dislipidemia era alto en los PIA y bajo en los PIA; sin embargo, en los últimos 40 años, los cambios sociales (por ejemplo, calidad de la dieta, estilo de vida) han dado como resultado un patrón inverso (es decir, riesgo reducido en los PIA y riesgo aumentado en los PIA). La transición es especialmente notable en el caso del colesterol no HDL, que refleja la carga total de lipoproteínas ateroescleróticas. Las dislipidemias genéticas subyacentes están influidas por un estilo de vida sedentario que promueve la obesidad y que tiene diversos efectos nocivos sobre el metabolismo lipídico, una característica que también es pertinente en el caso de la hipercolesterolemia familiar, una enfermedad con la que nace un niño cada minuto y que afecta a una de cada 310 personas en todo el mundo.

Aunque el colesterol LDL es una causa comprobada y actualmente el objetivo más importante de la terapia para reducir los lípidos, otros tipos de dislipidemias también pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. La hipertrigliceridemia puede afectar al 25% o más de la población en países con tasas crecientes de obesidad. La lipoproteína(a) elevada, que se debe a causas genéticas y afecta al 20% de la población mundial, aumenta aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. En consecuencia, los países de ingresos bajos y medios se enfrentan a un doble dilema: un estilo de vida poco saludable y una dieta cada vez más rica en alimentos procesados, grasas, azúcar y sal popularizados en los países de ingresos altos, que predisponen a las personas a la obesidad y la dislipidemia; y poblaciones envejecidas, con una mayor carga acumulada de colesterol. Además, la identificación y el tratamiento de las dislipidemias a menudo son subóptimos, e incluso las estatinas genéricas de bajo coste podrían no estar disponibles o no ser asequibles en los países de ingresos bajos y medios.

Terapia farmacológica centrada en el colesterol LDL

Las pautas actuales para prevenir la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica se centran en la reducción del colesterol LDL y recomiendan objetivos y umbrales para considerar tratamientos adicionales según el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, recomendándose una reducción más intensiva del colesterol LDL para las personas con alto riesgo. La mayoría de las pautas también ofrecen objetivos terapéuticos secundarios, que incluyen la reducción del colesterol no HDL, la apolipoproteína B o los triglicéridos.

Los fármacos que han demostrado ser más eficaces para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica en los ensayos de resultados, incluidas las estatinas, los inhibidores monoclonales de PCSK9, la ezetimiba, el ácido bempedoico e incluso los secuestradores de ácidos biliares, actúan regulando positivamente los LDLR hepáticos y reduciendo el colesterol LDL. También se recomienda reducir otras lipoproteínas aterogénicas, pero la evidencia que respalda tales intervenciones es más débil que la de las reducciones del colesterol LDL. El entusiasmo por aumentar los niveles de colesterol HDL ha disminuido dada la evolución de la evidencia, y el colesterol HDL ha sido relegado a un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

Actualmente, las estatinas genéricas son la terapia más utilizada para las concentraciones elevadas de colesterol LDL (y también para la hipertrigliceridemia moderada), y su bajo coste facilita su uso, especialmente en los países de ingresos bajos y medios. Dado que las desigualdades socioeconómicas están asociadas con un mayor riesgo cardiovascular, la expansión del uso de estatinas en los países de ingresos bajos y medios podría ayudar a mitigar ese riesgo. Actualmente hay siete estatinas en uso clínico: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina (no disponible globalmente), atorvastatina y rosuvastatina; las dos últimas se denominan estatinas de alta potencia. Los metaanálisis de grandes ensayos clínicos aleatorizados con estatinas han demostrado la eficacia y seguridad de las estatinas para reducir los eventos de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, tanto en prevención primaria como secundaria, incluso en varios subgrupos (p. ej., personas mayores de 65 años, varios grupos étnicos e individuos con diabetes u otras comorbilidades y varios niveles de concentraciones de colesterol LDL no tratado). Además, se ha observado eficacia y seguridad en niños con hipercolesterolemia familiar, así como en pacientes con condiciones particulares, como después del trasplante cardíaco o individuos que viven con VIH.

Los estudios de *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* han indicado que cuanto mayor es la reducción en el colesterol LDL, mayor es la reducción relativa del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La reducción del riesgo absoluto, a su vez, está relacionada con el nivel basal de colesterol LDL, el riesgo total de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la duración del tratamiento. Por lo tanto, no solo la reducción del colesterol LDL plasmático, sino también el inicio temprano de la terapia y el uso a largo plazo en individuos en riesgo (es decir, la reducción de los llamados años de colesterol) contribuyen a obtener mejores resultados.

Los datos de ensayos controlados aleatorizados que incluyen la prevención primaria en personas mayores de 75 años son insuficientes, aunque los análisis de subgrupos y los datos observacionales sugieren que el beneficio de las estatinas no depende de la edad. Dos grandes ensayos de prevención primaria controlados con placebo con atorvastatina 40 mg y participantes mayores de 70-75 años al inicio del estudio (STAREE y PREVENTABLE) están en curso, con resultados esperados en 2026; dichos ensayos también incluirán nuevos resultados, como la función cognitiva y física y la discapacidad.

Estratificación del riesgo y optimización de la terapia

Aunque la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es prevalente tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos y medianos, no todas las personas se benefician significativamente de la reducción del colesterol LDL como prevención primaria. Sin embargo, con la acumulación de evidencia, el umbral de colesterol LDL para el inicio del tratamiento farmacológico ha disminuido progresivamente. Las calculadoras de riesgo comunes, como SCORE2, SCORE2-OP, el estimador de riesgo del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, y la nueva calculadora de riesgo PREVENT tienen todas limitaciones. En primer lugar, estas calculadoras se basan en factores de riesgo tradicionales y otros biomarcadores que mejoran el riesgo (por ejemplo, calcio en la arteria coronaria) para refinar el riesgo individual del paciente, pero dichos biomarcadores a menudo no son comúnmente asequibles en los países de ingresos bajos y medianos. En segundo lugar, estas calculadoras proporcionan estimaciones para un período de tiempo corto (no para toda la vida). En tercer lugar, la predicción del riesgo se basa principalmente en datos de poblaciones blancas en los países de ingresos altos o poblaciones multiétnicas en los EE. UU.

La principal razón del riesgo residual en la prevención secundaria (es decir, el riesgo que persiste a pesar de la terapia estándar con una estatina) es probablemente que el tratamiento efectivo se ha iniciado demasiado tarde o en dosis subóptimas para prevenir la progresión o permitir la estabilización de lesiones ateroscleróticas complejas. El riesgo residual se podría mitigar logrando concentraciones de colesterol LDL muy bajas (<1.4 mmol/L) (que generalmente requieren combinaciones de medicamentos) y controlando la inflamación. La evidencia sobre el beneficio de reducir otras fracciones lipídicas aterogénicas, como los remanentes de triglicéridos y la lipoproteína(a) alta, aún no es concluyente.

Las combinaciones de estatinas y otras terapias, como ezetimiba o inhibidores monoclonales de PCSK9, pueden reducir el riesgo residual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, pero son caras (excepto la ezetimiba) y su uso es bajo, incluso en los países de ingresos altos. Una solución es iniciar una combinación de bajo coste de una estatina más ezetimiba antes, incluso antes de los 40 años, en individuos con alto riesgo de por vida para reducir la carga de colesterol LDL. Para los jóvenes, un mayor riesgo de por vida es un mejor indicador de pronóstico que el riesgo absoluto a 10 años. Retrasar sustancialmente o incluso detener la aterosclerosis es más fácil de hacer en una etapa temprana, antes de que se establezca.

Las estatinas podrían ser menos efectivas en individuos que absorben mucho colesterol de la dieta, pero los métodos rutinarios para identificar a estos individuos no están disponibles actualmente, y agregar ezetimiba es una solución práctica para mejorar la eficacia de las estatinas. Las interacciones bidireccionales entre el microbioma intestinal y las estatinas son un área interesante de investigación, pero el valor clínico de promover la reducción del riesgo cardiovascular sigue sin estar claro. Las estatinas son generalmente seguras y sus bajas tasas de efectos adversos han sido bien establecidas durante décadas.

Indicaciones actuales y emergentes de las estatinas en la enfermedad cardiovascular no aterosclerótica

La readaptación de las estatinas para otras indicaciones además de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es un tema de actualidad. Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, y la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa también afecta a los intermediarios en la vía biosintética del colesterol, que son importantes para el metabolismo y el crecimiento celular. Evidencia sólida ha demostrado que la reducción de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica por las estatinas se debe predominantemente a reducciones en el colesterol LDL plasmático, pero la toxicidad del colesterol también podría estar involucrada en múltiples condiciones de enfermedad cardiovascular no aterosclerótica, para las cuales los efectos pleiotrópicos de las estatinas podrían ser beneficiosos.

Terapias sin estatinas

La reducción del colesterol LDL conduce a mejores resultados clínicos, independientemente del mecanismo de reducción. Aunque el beneficio absoluto disminuye, la reducción del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica mayor es consistente y proporcional a una disminución del colesterol LDL, incluso en pacientes que tienen colesterol LDL (antes del inicio o la intensificación de la terapia) tan bajo como 1.6 mmol/L (62 mg/dL), que luego cae a menos de 0.5 mmol/L (19 mg/dL) con el tratamiento. Estas concentraciones de colesterol LDL generalmente no se logran con la terapia con estatinas sola, y se requiere una terapia combinada. Se ha logrado reducir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en ensayos dietéticos, y tener un estilo de vida saludable junto con la terapia farmacológica es ciertamente importante. Los nutracéuticos (por ejemplo, esteroides vegetales) pueden reducir la absorción de colesterol y el colesterol LDL plasmático modestamente, aunque faltan estudios de resultados específicos.

La absorción de colesterol dietético y la reabsorción de colesterol biliar contribuyen sustancialmente a los niveles de colesterol LDL plasmático. Este hallazgo subraya el valor de la doble acción sobre el equilibrio del colesterol, es decir, inhibir la absorción mediante el bloqueo de NPC1L1 (con ezetimiba) e inhibir la síntesis hepática (con una estatina). La ezetimiba sola puede reducir el colesterol LDL plasmático en un 13-20%, pero se puede lograr una reducción más efectiva con terapias combinadas de estatinas más ezetimiba.

Además de las estatinas, otro inhibidor de la síntesis de colesterol es el ácido bempedoico, un inhibidor de la ATP citrato liasa que también regula indirectamente la expresión hepática de LDLR. El ácido bempedoico es un profármaco que se activa principalmente en el hígado, lo que disminuye el riesgo de eventos adversos musculares. El ácido bempedoico se puede combinar con otros fármacos (p. ej., ezetimiba o una estatina), o se puede utilizar como monoterapia en pacientes con intolerancia a las estatinas.

Un mecanismo eficiente para la regulación positiva de la actividad hepática de LDLR, incluso con terapia con estatinas, es la inhibición de la interacción de la proteína PCSK9 con LDLR en la superficie del hepatocito. Las variantes de pérdida de función que conducen a una síntesis reducida de PCSK9 se descubrieron en 2005, y debido a que las personas con estas variantes tienen niveles bajos de colesterol LDL de por vida, su riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a lo largo de la vida es bajo, incluso en presencia de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se han descrito concentraciones de colesterol LDL inferiores a 0.5 mmol/L (19 mg/dL) en estos individuos sin efectos clínicos negativos. Estos descubrimientos condujeron al rápido desarrollo de inhibidores de PCSK9, primero como anticuerpos monoclonales (evolocumab, alirocumab y lerodalcibep [NCT04806893] y recaticimab [NCT04849000], que todavía están en desarrollo), y después como pequeños ARN interferentes (siRNA), como inclisiran, que inhiben la síntesis hepática de PCSK9. La administración del tratamiento subcutáneo dos veces al mes o mensualmente (para los anticuerpos), o incluso dos veces al año (para inclisiran), es probable que mejore la adherencia al tratamiento hipolipemiante de por vida. También se han estudiado inhibidores orales de PCSK9, incluido MK-0616 en un estudio de resultados de fase 3 en curso (NCT06008756).

En general, los tratamientos con terapias dirigidas a PCSK9 han reducido los niveles de colesterol LDL entre un 50 y un 60%. Los ensayos con inhibidores de PCSK9 han involucrado principalmente a pacientes que reciben terapia con estatinas, pero los inhibidores de PCSK9 solos también pueden reducir eficazmente los niveles de colesterol LDL en pacientes con intolerancia a las estatinas. Además de en adultos, las terapias con inhibidores de PCSK9 también se han estudiado en niños con hipercolesterolemia familiar y se ha descubierto que son seguras. El alto coste de estos tratamientos impide actualmente su uso generalizado incluso en los países de ingresos altos, pero los inhibidores de PCSK9 tienen el potencial de ser rentables en la prevención secundaria para los pacientes con mayor riesgo.

No se sabe si los triglicéridos altos causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica y, por lo tanto, los triglicéridos han sido un objetivo de tratamiento controvertido. La evidencia de los ensayos en la era anterior a las estatinas mostró que los agentes reductores de triglicéridos clofibrato y gemfibrozil podrían reducir los eventos coronarios, pero no existe evidencia consistente de que los triglicéridos por sí mismos promuevan la aterosclerosis. Un mecanismo más plausible es que el colesterol en los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (p. ej., VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia y remanentes de quilomicrones) se acumula en lesiones ateroscleróticas, y la evidencia también indica que las gotitas lipídicas ricas en triglicéridos son proinflamatorias. En la práctica, las concentraciones elevadas de triglicéridos deben considerarse indicadores de un metabolismo alterado de las lipoproteínas remanentes proaterogénicas que contienen apolipoproteína B rica en triglicéridos. Esta visión está respaldada por un gran estudio de aleatorización mendeliana que mostró una asociación causal entre el colesterol remanente y los resultados de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos elevadas, en particular las lipoproteínas remanentes, y la inflamación arterial de bajo grado podrían alterar sinérgicamente la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La estimación del colesterol remanente y la medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad podrían ser útiles para cuantificar el riesgo residual en pacientes con colesterol LDL tratado hasta el objetivo.

El valor potencial del efecto reductor de triglicéridos de los fibratos atrajo mucha atención durante décadas, siendo especialmente relevante en el contexto de la diabetes y el síndrome metabólico. Los fibratos son agonistas del receptor- α sensible al proliferador de peroxisomas (PPAR- α), un factor de transcripción nuclear; la activación de PPAR- α disminuye la secreción hepática de apoC3, lo que promueve la depuración de triglicéridos plasmáticos. Los fibratos también aumentan la expresión de la apolipoproteína A-I y la apolipoproteína A-II, lo que conduce a una elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL, aunque el efecto sobre el colesterol LDL y la apolipoproteína B total es modesto. El fenofibrato es más selectivo para PPAR- α , mientras que el bezafibrato es un pan-agonista para PPAR- α , β y δ . Un fármaco desarrollado más recientemente en esta clase, el pemafibrato, es un modulador selectivo de PPAR- α que produce un aumento de la potencia y selectividad de activación de PPAR- α en comparación con los fibratos más antiguos.

Sin embargo, las estatinas también reducen las lipoproteínas remanentes y las partículas LDL pequeñas y densas, que son componentes del síndrome metabólico. Durante la era de las estatinas, los efectos adicionales de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de los fibratos en ensayos controlados aleatorizados fueron, en el mejor de los casos, modestos. Las limitaciones clínicas de los fibratos y agonistas de PPAR- α se demostraron por los resultados negativos del ensayo controlado aleatorizado con placebo con pemafibrato en pacientes con hipertrigliceridemia leve a moderada y diabetes tipo 2 con colesterol HDL y colesterol LDL basales bajos en un contexto de terapia con estatinas. Por lo tanto, el uso de fibratos y agonistas de PPAR- α debe restringirse principalmente para el tratamiento de hipertrigliceridemia grave para prevenir la pancreatitis.

Aunque los fibratos pueden reducir los eventos cardiovasculares a través de una reducción muy modesta del colesterol LDL, en la era de las estatinas, es poco probable que agreguen valor en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, aunque se ha observado evidencia de efectos beneficiosos para pacientes con microangiopatía diabética. Nuevos medicamentos que afectan el metabolismo de los triglicéridos también podrían tener un papel en el tratamiento de la hiperquilomicronemia y la mitigación del riesgo de pancreatitis aguda.

Otro enfoque para reducir los triglicéridos es el uso de aceites de pescado, una combinación de ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. En la era anterior a las estatinas, se obtuvieron resultados prometedores en la prevención secundaria, pero en general, su valor preventivo fue inconsistente. Una explicación podría ser que, en las preparaciones de omega-3, las dosis más altas de ácido eicosapentaenoico, pero no de ácido docosahexaenoico, son selectivamente beneficiosas. Los resultados favorables de un ensayo abierto de ácido eicosapentaenoico se han confirmado en un ensayo controlado aleatorizado, en el que se comparó el icosapento etílico sintético (un éster etílico purificado del ácido eicosapentaenoico) con placebo en la prevención secundaria para pacientes con hipertrigliceridemia tratados con estatinas, y en un ensayo controlado aleatorizado abierto en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria en tratamiento con estatinas con una proporción baja de ácido eicosapentaenoico a ácido araquidónico. Sobre la base de los resultados positivos observados, el icosapento etílico se aprobó en 2021 para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con un aumento moderado (>1.7 mmol/L) de la presión arterial. Sin embargo, el icosapento etilo parece ejercer sus efectos positivos sobre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica avanzada, independientemente de las concentraciones de triglicéridos, a través de múltiples efectos pleiotrópicos. El icosapento etilo también redujo los eventos cardiovasculares en pacientes con elevaciones clínicamente relevantes de las concentraciones de lipoproteína(a). Deben considerarse los posibles efectos adversos relacionados con la inducción de fibrilación auricular con icosapento etilo.

La lipoproteína(a) está compuesta de apolipoproteína(a) unida covalentemente a apoB-100. La síntesis hepática y las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a) están determinadas principalmente genéticamente. La lipoproteína(a) podría reducir la pérdida de sangre durante el parto y acelerar la cicatrización de heridas, lo que tiene ventajas evolutivas. La lipoproteína(a) es un transportador único de fosfolípidos oxidados en la circulación, y el fosfolípido oxidado-apoB es un poderoso impulsor de estímulos proinflamatorios en la pared arterial.

A pesar del creciente riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (específicamente infarto de miocardio) y estenosis aórtica calcificada, la lipoproteína(a) ha recibido mucha menos atención que el colesterol LDL debido a la falta de disponibilidad de ensayos estandarizados y precisos y la ausencia de terapias adecuadas para reducir las concentraciones de lipoproteína(a). El resurgimiento del interés en la lipoproteína(a) se ha debido a estudios genéticos que sugieren consistentemente su papel causal en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En términos de partícula por partícula, la lipoproteína(a) parece ser más aterogénica que la LDL. Las estatinas tienen poco efecto sobre la lipoproteína(a), mientras que los inhibidores de PCSK9 reducen las concentraciones de lipoproteína(a) en un 20-25%. Sin embargo, es difícil evaluar el beneficio independiente de la reducción de lipoproteína(a) por los inhibidores de PCSK9. Esta dificultad se debe a que los inhibidores de PCSK9 reducen eficazmente el colesterol LDL, lo que a su vez reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; por lo tanto, es imposible discernir el papel potencial de la reducción simultánea (y moderada) de lipoproteína(a). Además, es probable que se necesite una reducción sustancial en las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a) para que se observen efectos clínicos. Actualmente se están estudiando farmacoterapias emergentes basadas en ARNi que producen una inhibición a largo plazo de la síntesis hepática de lipoproteína(a) en ensayos de resultados y podrían conducir a otro cambio en el enfoque terapéutico.

La hipoalfalipoproteinemia, o colesterol HDL bajo, se identificó como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la década de 1950, se olvidó y se redescubrió en 1975. Las partículas HDL se consideraban importantes en el llamado transporte inverso del colesterol desde la pared arterial hasta el hígado, y este concepto condujo a un interés en la identificación de terapias para aumentar el colesterol HDL.

El ácido nicotínico, un medicamento que antes se utilizaba ampliamente para aumentar el colesterol HDL, ya no está indicado para uso clínico. Se depositaron grandes esperanzas en los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que aumentan sustancialmente el colesterol HDL. Sin embargo, el primer inhibidor de la CETP paradójicamente aumentó los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y los ensayos con otros inhibidores fueron neutrales,

excepto un ensayo que probó anacetrapib, que mostró que los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica se redujeron modestamente, aunque el beneficio probablemente se debió a la reducción simultánea de las lipoproteínas que contienen apoB. Se esperan los resultados de los ensayos controlados aleatorios con el último inhibidor de la CETP, obicetrapib (NCT04753606), para aclarar aún más la posible relevancia de la inhibición de la CETP en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La idea plausible de que mejorar la función de las partículas HDL, no la concentración de colesterol HDL, era beneficioso despertó un nuevo interés en un antiguo fármaco, el probucol. El ensayo AEGIS II estudió la CSL112, la apolipoproteína humana recombinante A-I, la principal apoproteína de las HDL, complejada con fosfolípidos, que imitaba la partícula natural pre- β HDL naciente, y por lo tanto se consideró que potencialmente promovía el eflujo de colesterol en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica aguda. Sin embargo, los resultados del estudio fueron negativos.

En resumen, el colesterol HDL se considera actualmente un marcador de riesgo y un componente de un perfil lipídico estándar esencial para estimar el colesterol LDL, pero no un objetivo terapéutico. Sin embargo, la ausencia de causalidad entre el colesterol HDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica ha sido cuestionada en algunos estudios de aleatorización mendeliana.

Barreras actuales para el éxito del tratamiento con estatinas

Las estatinas son muy seguras y bien toleradas, incluso en individuos frágiles. Las molestias musculoesqueléticas verdaderamente relacionadas con el uso de estatinas son raras, y los efectos adversos graves, como la rabdomiólisis o la miopatía necrosante inmunomediada, son muy raros. El tratamiento con estatinas podría acelerar la aparición de diabetes en una minoría de individuos en riesgo. Los mecanismos por los cuales las estatinas pueden acelerar la aparición de diabetes aún no están definidos y son multifactoriales, y su importancia clínica es probablemente menor. Los pacientes con diabetes también se benefician del tratamiento con estatinas. Aunque se sabe que afectan las enzimas hepáticas, las estatinas no son hepatotóxicas, con un beneficio potencial en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Los principales desafíos para las terapias preventivas, cuyos beneficios no son inmediatamente visibles, son comenzar demasiado tarde, el tratamiento subóptimo y la mala adherencia. En general, es necesario mejorar el diagnóstico de las dislipidemias, pero más aún en el caso de las formas graves, como la hipercolesterolemia familiar; las campañas educativas de los registros nacionales de patología y la señalización de los valores atípicos de las pruebas de laboratorio podrían contribuir a este objetivo. El tratamiento con estatinas ha sufrido los efectos drucebo y nocebo, la mala publicidad y la difusión de información errónea o desinformación en las redes sociales, lo que ha provocado una interrupción innecesaria del tratamiento y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, la inercia terapéutica y clínica que retrasa el inicio del tratamiento adecuado también es culpable. Por ejemplo, el logro de los objetivos de colesterol LDL recomendados actualmente para 2019 por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis en la prevención primaria y secundaria es subóptimo en todo el mundo, a pesar de que existen opciones de tratamiento sencillas y económicas. En los países de ingresos altos, se observaron brechas en el tratamiento en las encuestas EUROASPIRE y en el reciente estudio multinacional europeo SANTORINI. Este último mostró que el 80% de los pacientes con riesgo alto y muy alto no alcanzaban el objetivo actual de colesterol LDL de menos de 1.4 mmol/L (55 mg/dL). Los factores subyacentes incluyen la subestimación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el escepticismo, los efectos nocebo y la subutilización de terapias combinadas. Otro factor importante podría ser el miedo a la diabetes relacionada con el uso de estatinas. Es poco probable que el modesto daño glucometabólico exceda los beneficios de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica de las estatinas, y puede mitigarse con una dieta saludable, actividad física y control del peso. Las barreras y las soluciones para el acceso al tratamiento y la adherencia deben considerarse a nivel del paciente, el proveedor, el sistema de atención de salud y los niveles social y económico. Estos factores adquieren mayor importancia en las comunidades con escasos recursos, incluso en los países de ingresos altos.

Los desafíos son peores en los países de ingresos bajos y medios, donde la atención de salud y los procedimientos de diagnóstico subóptimos, el analfabetismo digital y la menor disponibilidad y asequibilidad de los medicamentos para reducir los lípidos son otros factores contribuyentes. Por

ejemplo, en una muestra diversa de países de ingresos bajos y medios, las estatinas fueron utilizadas solo por una de cada diez personas elegibles para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y por una de cada cinco personas elegibles para la prevención secundaria de la enfermedad. Se observó un uso muy bajo de estatinas en la población de prevención primaria secundaria y de alto riesgo con otros factores de riesgo cardiovascular en la atención primaria en Brasil. Sin embargo, existen diferencias sustanciales a nivel regional y nacional.

Dado que la enfermedad cardiovascular aterosclerótica surge como una carga de atención de salud cada vez mayor en los países de ingresos bajos y medios, se necesita urgentemente aumentar el uso de estatinas de bajo coste y terapias con ezetimiba para alcanzar los objetivos de la OMS (las estatinas están incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS). Se necesitan especialmente estudios para investigar las mejores formas de facilitar la implementación en la atención primaria de salud. Aunque las estatinas genéricas no son un problema económico en los países de ingresos altos, las preocupaciones por los costes pueden obstaculizar el uso de nuevos medicamentos incluso en entornos de altos ingresos.

Los desafíos terapéuticos también incluyen cuándo evitar la terapia (por ejemplo, con una puntuación de calcio coronario de cero) o cuándo desprescribir. Se debe reconocer a las personas que probablemente no se beneficiarán de la terapia, y es menos probable que las estatinas sean beneficiosas en enfermedades orgánicas en etapa terminal, como la enfermedad renal crónica avanzada o la insuficiencia cardíaca no isquémica, la demencia o los cuidados al final de la vida. Incluso si no afectan la condición basal, las estatinas pueden prevenir las complicaciones dependientes de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Por lo tanto, la desprescripción de una estatina debe seguir la consideración de todos los factores individuales relevantes, en particular la vida útil esperada.

Direcciones futuras

Tres décadas de uso de estatinas desde las 4S han producido muchas lecciones. La noción de que el colesterol LDL plasmático es fundamental para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se ha fortalecido. El concepto de exposición acumulada al colesterol LDL, o la carga del mismo, está subrayado por la evidencia genética y es fundamental para el diseño de estrategias preventivas. Este concepto enfatiza la prevención primordial (es decir, centrarse en los jóvenes para prevenir los factores de riesgo ateroscleróticos) para asegurar que la dislipidemia y otras afecciones no se desarrollen en primer lugar y para reconocer las afecciones genéticas, como la hipercolesterolemia familiar o la lipoproteína(a) alta, lo más temprano posible. Otros desafíos incluyen resistir la desinformación sobre el tratamiento, mejorar la accesibilidad y la adherencia a la reducción del colesterol LDL y gestionar mejor el riesgo residual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica mediante el control de otras lipoproteínas aterogénicas. Los nuevos tratamientos requieren datos precisos sobre los mecanismos y la seguridad, y conocimientos proporcionados por la pérdida de función de los genes. Las variantes han ayudado a comprender mejor estos desafíos.

Además de la inhibición o antagonismo de proteínas, las nuevas técnicas terapéuticas incluyen la inhibición de la traducción a nivel del ARN mensajero (es decir, oligonucleótidos antisentido o ARNi) y la introducción de variantes con pérdida de función mediante edición de bases. Debido a que estas técnicas tienen potentes propiedades hipolipemiantes y podrían tener una acción permanente, podrían revolucionar el tratamiento de la dislipidemia al mejorar la adherencia y reducir el alto riesgo residual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, deben aclararse los posibles problemas de seguridad.

En el desarrollo de terapias basadas en inhibidores de PCSK9, también se ha informado sobre la eficacia y seguridad de las formas orales (p. ej., MK-0616 y NN0385-0434) en ensayos de fase 2, y MK-0616 se está probando actualmente en un estudio de resultados clínicos (NCT06008756). Debido a que PCSK9 degrada el LDLR, es un objetivo atractivo para terapias novedosas, como métodos de edición genética o epigenética. Por ejemplo, el uso del sistema de edición genética CRISPR-Cas9 puede proporcionar un medio preciso y eficiente para generar cambios específicos de secuencia en el genoma. Un cambio de un par de bases en el gen PCSK9 da como resultado la producción de proteína PCSK9 no funcional, lo que lleva a reducciones potencialmente de por vida en las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL. Es probable que a continuación se realice la edición genética de otras proteínas que controlan el metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Los estudios clínicos de fase 1 en hipercolesterolemia familiar heterocigótica han comenzado a definir la eficacia y seguridad de la edición de bases de PCSK9. El ensayo clínico de fase 1b Heart-2 (NCT06164730)

involucra VERVE-102, un medicamento de edición de bases de un solo ciclo hepático que tiene como objetivo inactivar PCSK9. Sin embargo, existen preocupaciones clínicas iniciales sobre la seguridad y, considerando los efectos permanentes de estas terapias, es esencial descartar efectos no deseados (por ejemplo, mutaciones en genes sanos o daño cromosómico). Además, la supresión permanente podría resultar en eventos adversos, como una resistencia reducida a la infección. Como resultado, las agencias reguladoras requieren períodos de observación sustancialmente más largos que lo que se ha hecho hasta ahora para obtener datos de seguridad. El silenciamiento de la PCSK9 y la prevención de cambios irreversibles en el ADN y al menos algunos de los riesgos potenciales asociados podrían lograrse de otra manera, es decir, mediante la edición del epigenoma, que puede usarse para afectar la expresión génica sin cambiar la secuencia del genoma. En estudios preclínicos, los editores epigenéticos se administraron transitoriamente *in vivo* y sus efectos sobre las concentraciones de PCSK9 y colesterol LDL fueron duraderos.

Las variantes de pérdida de función que afectan a las proteínas y las vías enzimáticas, importantes en el metabolismo de los triglicéridos, han abierto nuevas posibilidades para otros objetivos farmacológicos para la dislipidemia. Los quilomicrones y las VLDL sufren lipólisis intravascular por la lipoproteína lipasa y se convierten en partículas remanentes potencialmente aterogénicas. La apolipoproteína C-III y la proteína relacionada con la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) y 4 (ANGPTL4) son potentes inhibidores de la lipoproteína lipasa. Las variantes de pérdida de función en sus genes se asocian con un aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, una reducción de los triglicéridos y un menor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, solo los individuos que son homocigotos para las variantes de pérdida de función en ANGPTL3 con al menos un 50% de reducción en la actividad tienen concentraciones muy bajas de colesterol LDL, mientras que los individuos que son heterocigotos tienen poca o ninguna reducción del colesterol LDL. Estos descubrimientos permitieron el desarrollo de inhibidores de la apolipoproteína C-III y de ANGPTL3. Estos fármacos podrían ser útiles, especialmente en la hiperlipidemia mixta, además de las estatinas y en la hipertrigliceridemia grave, para prevenir la pancreatitis aguda. Los ensayos de resultados están en curso y brindarán más información sobre la eficacia y seguridad de estas nuevas terapias (NCT05355402; NCT05079919; NCT05089084; NCT06347133; NCT03452228; NCT05611528).

La hipercolesterolemia familiar homocigótica es un trastorno genético poco común debido a variantes en LDLR, APOB, PCSK9 o, raramente, LDLRAP1, que conducen a un colesterol LDL plasmático muy alto y resistencia a los medicamentos, que actúan principalmente regulando positivamente la actividad de LDLR. La aféresis de lipoproteínas y el trasplante de hígado han sido las principales opciones terapéuticas, pero se han desarrollado tratamientos farmacológicos más eficientes que actúan independientemente de la función de LDLR. El evinacumab y el lomitapide, inhibidores de ANGPTL3 y de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales respectivamente, ya están aprobados para la hipercolesterolemia familiar homocigótica. También se están realizando ensayos con zolasiran, un ARNi dirigido a ANGPTL3 (NCT04832971; NCT04832971; NCT05217667; NCT03747224).

Recientemente se han probado en ensayos clínicos varios fármacos que interfieren con la síntesis de apolipoproteína(a). Si estos estudios arrojan resultados positivos, deberían proporcionar evidencia definitiva de un papel causal de la lipoproteína(a) en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Entre los posibles agentes novedosos para el tratamiento de las dislipidemias se incluyen los análogos tiroideos selectivos del receptor tiroideo β (TR β) dirigido al hígado (p. ej., eprotiroma, resmetrina) sin efectos cardíacos, que redujeron el colesterol LDL, los triglicéridos y también la lipoproteína(a) tanto en individuos de control como en individuos con hipercolesterolemia familiar. Debido a las preocupaciones de seguridad posteriores, no se han promovido los análogos tiroideos selectivos del TR β dirigidos al hígado para la dislipidemia. Sin embargo, estos fármacos pueden beneficiar a los pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica al corregir la señalización TR- β disfuncional y la fibrosis y, en 2024, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. aprobó el resmetirom para tratar esta afección. La recientemente descubierta colesina, una hormona derivada del intestino, inhibe la síntesis hepática de colesterol y la secreción de VLDL, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol. La manipulación del microbioma intestinal también podría proporcionar un nuevo enfoque para controlar el metabolismo del colesterol. El desarrollo de activadores específicos de la lipasa de triglicéridos adiposos podría conducir potencialmente a un nuevo enfoque para revertir la disfunción endotelial y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con dislipidemia y síndrome metabólico.

Conclusiones

Desde que se publicaron los resultados revolucionarios de las 4S en 1994, el panorama de oportunidades para la terapia de la dislipidemia ha experimentado cambios drásticos adicionales. Tanto las estrategias diagnósticas como las terapéuticas para diversas dislipidemias se encuentran en una fase muy dinámica, con nuevos objetivos y oportunidades de tratamiento que brindan posibilidades de mejora de la salud de la población más allá de lo que se puede lograr con estatinas. Las nuevas técnicas terapéuticas ofrecen una forma aparentemente ideal de abolir la mayoría de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas al eliminar proteínas dañinas mediante un tratamiento de tipo vacunal o manipulación genética en etapas tempranas de la vida. Sin embargo, el uso de enfoques de edición genética requiere la demostración de datos válidos sobre seguridad y coste-efectividad, lo que podría requerir largos períodos de seguimiento para demostrarlo. En consecuencia, la terapia genérica con estatinas, idealmente combinada con ezetimiba e iniciada tempranamente, debería seguir siendo un plan general y coste-efectivo para combatir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en todo el mundo durante los próximos años. En la prevención secundaria, el riesgo residual es un problema central y, además del tratamiento efectivo de todos los lípidos proaterogénicos, se requiere el control de la inflamación, el tratamiento de la diabetes comórbida con medicamentos modernos, la inhibición de la trombosis y el tratamiento de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Especialmente en los países de ingresos bajos y medios, una estrategia poblacional con una terapia económica tipo polipíldora podría ser un tratamiento general asequible para aliviar la morbilidad y la mortalidad, reducir la carga de la atención médica y disminuir los costes debidos a las enfermedades cardiovasculares. enfermedades que, hasta el día de hoy, siguen siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo.

Comparación de las pautas internacionales actuales sobre lípidos para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Aterosclerosis

Objetivos de concentración de colesterol LDL:

- Riesgo moderado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica: <2.6 mmol/L (100 mg/dL)
- Riesgo alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica: <1.8 mmol/L (70 mg/dL)
- Riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo muy alto en prevención primaria: <1.4 mmol/L (55 mg/dL)

Sociedad Japonesa de Aterosclerosis

Objetivos de concentración de colesterol LDL:

- Prevención primaria
- Prevención secundaria

Umbral de concentración de colesterol LDL de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* para considerar terapia adicional:

- Prevención primaria, colesterol LDL muy alto >4.9 mmol/L (190 mg/dL): a pesar de la estatina máxima tolerada, el colesterol LDL se reduce <50% o permanece >2.6 mmol/L (100 mg/dL), o ambos
- Prevención primaria, diabetes: a pesar de la estatina máxima tolerada, el colesterol LDL se reduce <50%
- Prevención primaria, riesgo intermedio: a pesar de la estatina máxima tolerada, el colesterol LDL se reduce <30%
- Prevención primaria, alto riesgo: a pesar de la estatina máxima tolerada, el colesterol LDL se reduce <50%
- Evaluación secundaria Prevención: a pesar de la dosis máxima tolerada de estatinas, el colesterol LDL se reduce <50% y permanece >1.8 mmol/L (70 mg/dL)

Strandberg, Timo E et al. Drugs for dyslipidaemia: the legacy effect of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. The Lancet, Volume 404, Issue 10470, 2462 - 2475, 2024.

La crisis de obesidad en Estados Unidos

Durante décadas, los investigadores de todas las disciplinas relacionadas con la obesidad han estado observando la creciente prevalencia de personas que viven con sobrepeso y obesidad en todo el mundo. Los investigadores siempre siguen y examinan con gran interés los últimos cambios en la prevalencia de la obesidad (definida por las medidas del IMC) en los EE.UU. Naturalmente, la esperanza es que finalmente haya evidencia sustancial que respalde una disminución o al menos una estabilización de estas estadísticas, ya que otros países de Europa y América del Norte tienden a seguir las tendencias de los EE.UU.

En su artículo en *The Lancet*, los colaboradores del GBD 2021 *US Obesity Forecasting Collaborators* ofrecen una descripción general crucial de los cambios en el sobrepeso y la obesidad por grupo de edad y sexo. El informe utiliza 134 fuentes de datos que abarcan el período 1980-2021, derivadas de todas las principales encuestas nacionales de EE. UU. Estos datos también están disponibles para otros a través del *Global Health Data Exchange*, que proporciona la prevalencia por edad y sexo, y los cambios en la prevalencia, en los 50 estados de EE. UU. y Washington, DC. Además, utilizaron un enfoque de modelado de conjunto generalizado para pronosticar la prevalencia del sobrepeso y la obesidad de 2022 a 2050.

Los hallazgos de este análisis no son inesperados, pero sí extremadamente preocupantes. En 2021, se estima que 15.1 millones (intervalo de incertidumbre del 95% 13.5–16.8) de niños y adolescentes jóvenes (de 5 a 14 años), 21.4 millones (20.2–22.6) de adolescentes mayores (de 15 a 24 años) y 172 millones (169–174) de adultos (de ≥25 años) vivían con sobrepeso u obesidad en los EE. UU. Algunos estados de EE. UU. tenían una prevalencia de sobrepeso y obesidad de hasta el 80%. Fundamentalmente, el aumento de la prevalencia de la obesidad ha superado el aumento de la prevalencia del sobrepeso a lo largo del tiempo, sin evidencia de disminución o estabilización de la epidemia de obesidad en los EE. UU. Además, las previsiones hasta 2050, suponiendo que no se produzcan cambios sustanciales, estimaban un aumento continuo de la prevalencia tanto del sobrepeso como de la obesidad. Este aumento se debe principalmente a que las generaciones más jóvenes se verán cada vez más afectadas si continúan las tendencias actuales. Se estima que el número total de personas con sobrepeso y obesidad alcanzará aproximadamente los 260 millones en 2050 (43.1 millones [37.2–47.4] de niños y adolescentes [de 5 a 24 años] y 213 millones [202–221] de adultos de ≥25 años), y se estima que la población estadounidense será de 388 millones en 2050.

Estas proyecciones, basadas en encuestas muy grandes y representativas, brindan una visión general sólida y precisa de los desafíos futuros. También justifican estudios adicionales y exigen una comprensión más profunda de la desigualdad en materia de salud en los Estados Unidos. Citando a los colaboradores, parece que “las políticas existentes no han logrado abordar el sobrepeso y la obesidad”, y que “se necesita una gobernanza más fuerte para apoyar e implementar un enfoque multifacético y de sistema completo para interrumpir los impulsores estructurales del sobrepeso y la obesidad tanto a nivel nacional como local”. Parece razonable culpar a los responsables de las políticas por no priorizar el sobrepeso y la obesidad como cuestiones clave al abordar las crisis sanitarias, sociales y ambientales que enfrentan las sociedades modernas. La mayoría de los que estudiamos el sobrepeso y la obesidad probablemente estarían de acuerdo en que será necesario tomar medidas drásticas para interrumpir su progresión.

Se necesita un enfoque multifacético y de sistema completo para abordar la crisis del sobrepeso y la obesidad, con el desafío de que ahora ha superado todos los niveles conocidos de progresión epidémica. Se necesita una amplia colaboración entre todos los sectores de la salud, y se deben combinar los enfoques de salud pública y personalizada para enfrentar y abordar el desafío juntos. Hay grandes esperanzas en los nuevos enfoques terapéuticos, como los análogos de GLP-1, para tratamientos más efectivos y bien tolerados para el sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, estos tratamientos no deben considerarse una razón para abandonar los esfuerzos de prevención. Los sistemas de atención de la salud no pueden controlar la epidemia únicamente mediante políticas de prevención secundaria a lo largo de toda la vida. No existe una vacuna para las enfermedades no transmisibles como la obesidad. Sin embargo, al igual que las enfermedades infecciosas, la obesidad se puede prevenir en la mayoría de

los casos y sus signos tempranos son reconocibles. Los determinantes genómicos, ambientales y comerciales de la obesidad están bien establecidos. Además, existen pruebas sólidas de que la obesidad se desarrolla a lo largo de la vida, comenzando en las primeras etapas de la vida; incluso se han descubierto múltiples mecanismos preconcepcionales.

La salud puede definirse como una condición en la que las personas logran el control de sus vidas mediante la distribución equitativa del poder y los recursos. Esta definición de salud podría ser el principio rector de un enfoque de sistemas integrales para abordar la estrategia mundial contra la obesidad, de modo que la buena salud para toda la población no pueda lograrse a expensas de algunos, ni mediante el uso excesivo de los recursos naturales. La crisis de la obesidad es también un epifenómeno de la llamada era del Antropoceno en la que vivimos, donde el genoma humano y el entorno obesógeno convergen en una emergencia sanitaria planetaria. La escala de la situación también debería verse como una emergencia ecológica, ya que el planeta podría no ser capaz de sostener la industria y los sistemas que impulsan la epidemia de obesidad durante mucho más tiempo. Es de esperar que este excelente nuevo informe encuentre su lugar en la agenda de políticas globales para ayudar en los esfuerzos de prevención de todas las causas identificadas y todas las posibles consecuencias de la crisis de la obesidad.

Sebert, Sylvain. The obesity crisis in the USA: why are there no signs of plateauing yet? The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2241 – 2242, 2024

El raquitismo en perspectiva

En 1842, Friedrich Engels caminó por las calles de Manchester, en el Reino Unido, observando sus viviendas abarrotadas y cielos sin sol y llenos de humo. La población parecía agotada y desnutrida, luchando por criar a sus familias en habitaciones sucias y vacías. Para Engels, la precariedad de la situación se manifestaba en la gran cantidad de niños que vio con las piernas y la columna vertebral dobladas por el raquitismo. Engels fue testigo del raquitismo en un momento álgido de su larga historia. Las estimaciones del siglo XIX sobre la prevalencia de la enfermedad entre los niños británicos llegaban al 50%. En la actualidad, el raquitismo en los países de altos ingresos es una amenaza menor, que suele prevenirse o tratarse con suplementos de vitamina D y calcio. Sin embargo, en unos pocos niños desafortunados, y en muchos más en las regiones de bajos ingresos, la enfermedad sigue provocando las mismas deformidades óseas que atrajeron la atención de Engels. A lo largo de los siglos, el raquitismo ha conservado sus características principales, incluso cuando la incidencia y la distribución de la enfermedad han cambiado. Los cambios óseos distintivos que provoca la enfermedad hacen que las descripciones de hace cientos de años tengan un aire familiar. El historiador Christian Warren, en su valioso nuevo libro *Starved for Light: The Long Shadow of Rickets and Vitamin D Deficiency*, profundiza nuestra comprensión de las muchas formas en que la enfermedad puede propagarse a través de las poblaciones y el tiempo.

A diferencia del raquitismo, muchas enfermedades son cambiantes históricamente. El brote de gripe en el invierno de 1917 difirió poco de las apariciones anuales anteriores de la enfermedad. Pero en 1918, la gripe arrasó el mundo, causando decenas de millones de muertes. Como pudimos comprobar en 2020 con la COVID-19, las condiciones sociales, la respuesta organizada de la salud pública y la intervención médica pueden alterar el curso de una enfermedad. Pero para explicar qué distinguió a la gripe de 1918 de los brotes anteriores y posteriores, tanto los historiadores como los científicos se apoyan en gran medida en las características biológicas cambiantes de la enfermedad.

Otras enfermedades siguieron un curso que es más difícil de explicar a través del cambio biológico. Durante las campañas militares napoleónicas a principios del siglo XIX, algunos soldados franceses se desplomaron y se consumieron mientras servían en tierras desconocidas. Los médicos militares que los atendían descubrieron que un tratamiento humano y eficaz era enviar a los enfermos de vuelta a casa. Los médicos franceses identificaron la condición de sus pacientes como "nostalgia", un diagnóstico médico de la época. La nostalgia siguió utilizándose para describir una forma particular de enfermedad de guerra hasta la Guerra Civil estadounidense durante 1861-65. Sin embargo, a finales del siglo XIX, la nostalgia había dejado en gran medida de ser una enfermedad, conservando solo su

sentido moderno como un sentimiento benigno, aunque agri dulce. En los años siguientes, los soldados combatientes sufrieron enfermedades relacionadas con ellas, bajo nuevos nombres, como neurosis de guerra y trastorno de estrés postraumático; los traumas de batalla de cada generación se han entendido, explicado, experimentado y atendido de diferentes maneras.

Enfermedades que cambian de forma, como la gripe y el trauma de guerra, fomentan intentos divergentes de explicar su transformación histórica. Si bien los cambios en la gripe a menudo parecen en gran medida biológicos, una enfermedad como la nostalgia suscita una línea de investigación diferente. Historiadores como Thomas Dodman sostienen que las fuentes del cambio dramático de la nostalgia se encuentran menos en la enfermedad y más en nosotros mismos. La transformación de la nostalgia se derivó de condiciones sociales cambiantes y cambios en la estructura y la base del conocimiento médico, lo que exige una forma de análisis llamada la construcción social de la enfermedad. Estas dos formas distintas de entender el cambio de la enfermedad siguen siendo difíciles de conciliar. Es un desafío equilibrar el respeto por la forma única en que se entendían y experimentaban las enfermedades en el pasado con el poder explicativo de la biomedicina actual. El libro de Warren sobre el raquitismo ofrece un estudio de caso de lo que se puede lograr a través de un análisis híbrido que entrelaza la sociedad, la biología y la medicina.

Una característica reveladora del raquitismo fue la facilidad con la que el discurso sobre la enfermedad pasó del ámbito popular al médico. El nombre raquitismo en sí mismo es ilustrativo. Warren señala que la enfermedad entró en el registro científico a través de dos textos médicos de mediados del siglo XVII. Ambos autores británicos, Francis Glisson y Daniel Whistler, llamaron a la enfermedad raquitismo. Y ambos reconocieron un uso coloquial preexistente de la palabra. La sugerencia de Glisson de reemplazar el término coloquial raquitismo por un término médico específico, “raquitis”, tuvo un éxito limitado, mientras que un intento similar de Whistler dio como resultado “paedospianchnosteocaces”, que para Warren es “un tintero pretencioso que nunca se popularizó”. El término raquitismo, como la gripe, todavía conserva usos tanto populares como médicos, a diferencia de un término más exclusivamente médico como faringitis para el dolor de garganta.

Una herencia médica y popular igualmente mixta se encontraba detrás de un tratamiento temprano para el raquitismo. A lo largo de finales del siglo XVIII y principios del XIX, las ideas sobre el uso terapéutico del aceite de hígado de bacalao se transmitieron de un lado a otro a través de la porosa frontera entre la sabiduría popular y el conocimiento médico. A pesar de su notorio hedor, este extracto de pescado, que más tarde se identificó como un producto que contenía vitamina D, encontró un amplio uso para una variedad de dolencias y gradualmente se ganó una reputación médica por su especial eficacia contra el raquitismo. Warren rastrea los “ascensos y descensos del destino de ese pintoresco y a menudo difamado aceite”, señalando irónicamente las múltiples afirmaciones en pugna entre los médicos sobre quién aprovechó por primera vez el uso terapéutico de este remedio popular común. La identificación y síntesis de la vitamina D eventualmente conduciría a tratamientos menos picantes y gradualmente eclipsó el uso anterior del aceite de hígado de bacalao.

En otras áreas, las perspectivas populares y científicas sobre el raquitismo divergieron. Una generación de observadores sociales del siglo XIX siguió a Engels al asociar el raquitismo con una dieta empobrecida y la falta de sol y aire fresco, parte de lo que llamaron la penalización urbana sobre la salud. La atención a los efectos saludables de la luz solar fue una característica destacada de los consejos populares de salud del siglo XIX y principios del XX. Como señala Warren, “la fe en el poder curativo de la luz solar desempeñó un papel importante en las campañas de la Era Progresista” a favor de la reforma urbana. El compromiso científico con las explicaciones reduccionistas fue desglosando gradualmente estas causas ambientales en deficiencias de calcio y vitamina D. Los reformadores urbanos inicialmente se apoyaron en la evidencia científica cada vez más detallada de un vínculo causal entre el raquitismo y la reducción de la producción de vitamina D dependiente de la luz solar en la piel. Sin embargo, tanto en los EE. UU. como en el Reino Unido, el entusiasmo por los efectos terapéuticos de la luz solar disminuyó durante los años 1920 y 1930. Una serie de éxitos celebrados en el aislamiento de vitaminas en forma pura condujeron a nuevas “balas mágicas” nutricionales contra las enfermedades carenciales. La prevención y el tratamiento del raquitismo con vitamina D sintetizada tuvieron atractivo tanto científico como comercial, lo que llevó al crecimiento de su producción y distribución industrial y a un cambio de

atención que se alejaba de la luz solar como medida preventiva y curativa. En la literatura médica actual sigue habiendo una fuerte ambivalencia en torno a la luz solar en el tratamiento del raquitismo, dados los peligros del cáncer de piel. Warren se pregunta si el péndulo ha oscilado demasiado y sugiere que “no tenemos por qué darle la espalda al sol”.

Las secciones de Warren sobre la raza y el raquitismo ofrecen un ejemplo especialmente poderoso de la forma en que la investigación científica, la biología de la enfermedad y las patologías sociales se combinan para dar forma a la trayectoria histórica de una enfermedad. A fines del siglo XIX, los investigadores británicos tendían a tratar la clase social como la variable de especial interés en los estudios comparativos. Midieron, por ejemplo, tasas locales más altas de raquitismo entre las familias de clase alta de Mumbai que criaban a sus hijos en el interior de sus casas. Pero al examinar el norte de Inglaterra, dirigieron su atención a los hijos de las clases trabajadoras que trabajaban largas horas en las fábricas industriales, y observaron sus tasas relativamente más altas de raquitismo. En los Estados Unidos, la raza reemplazaría a la clase como característica sobresaliente de la demografía. Los médicos estadounidenses deliberaron extensamente sobre los altos niveles de raquitismo entre las familias afroamericanas, que se mudaban cada vez más a las ciudades del norte a fines del siglo XIX después del colapso del respaldo federal a cualquier tipo de justicia racial en el Sur (los estados de la ex Confederación). Warren señala que las evidencias osteológicas de las tumbas de los inmigrantes europeos del siglo XIX en las mismas ciudades del norte a menudo mostraban niveles comparables de raquitismo. Warren describe su sufrimiento en estas “ciudades hambrientas de luz, llenas de poblaciones tan hambrientas de nutrientes como los niños esclavizados en el sur de Estados Unidos”. Sin embargo, Warren explica cómo algunos médicos y otros comentaristas de la época tendían a ver la susceptibilidad al raquitismo como reducible a “una tendencia racial inherente”, y tal vez debida a la pérdida de la oportunidad de trabajar en “el campo del soleado sur”. El análisis de Warren se resiste a este esfuerzo por racializar un fenómeno nacido más de diferencias en “geografía, entorno construido, economía, clima y prácticas de crianza” que de diferencias en el color de la piel. Como escribe Warren, las devastadoras tasas de raquitismo entre los afroamericanos y los inmigrantes que optaron por esta opción fueron “el resultado de mil otras decisiones impulsadas no por la raza, sino por el racismo”. También señala que “la imagen cultural emergente del raquitismo como una enfermedad racial estigmatizó aún más a muchos de estos nuevos migrantes urbanos”. *Starved for Light* expone eficazmente cómo los profundos efectos del racismo sobre la salud pueden ocultarse bajo la apariencia de un concepto monolítico de raza.

El estudio histórico de Warren sobre el raquitismo aborda de manera productiva la intrincada biología de la enfermedad. Explora cómo una enfermedad que es sensible a las condiciones ambientales y nutricionales respondió de múltiples maneras a los cambios y desigualdades sociales. Su enfoque ofrece muchas ideas sorprendentes y valiosas. Por ejemplo, Warren señala la obsesión de la obstetricia del siglo XIX con la pelvimetría, que produjo una multitud de dispositivos y fórmulas para evaluar y categorizar la forma de la pelvis femenina. El raquitismo crónico, tan frecuente en la época, era una causa frecuente de deformaciones pélvicas, que tenían ciertas apariencias características. Estos cambios pélvicos, sugiere Warren, estaban fuertemente asociados con altas tasas de partos obstruidos y el aumento del uso de fórceps en el parto. De esta manera, muestra la huella del raquitismo en la atención obstétrica que recibían muchas mujeres. El raquitismo proporciona un telón de fondo para que Warren trace vívidamente las complejas relaciones entre la sociedad, la biomedicina y la biología que dan forma a los patrones siempre cambiantes de la enfermedad.

Crenner, Christopher. Rickets in historical perspective. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2150 – 2151, 2024.



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Genética y trastornos psiquiátricos asociados a COVID-19

La literatura actual sugiere que las personas con trastornos psiquiátricos tienen un mayor riesgo de infección por COVID-19 y un peor pronóstico de la enfermedad. **Anna Monistrol-Mula, Santiago Diaz-Torres, Mireia Felez-Nobrega, Josep Maria Haro, Sarah E. Medland y Brittany L. Mitchell** estudiaron la contribución genética a estas asociaciones en siete trastornos psiquiátricos, así como un factor de psicopatología general (factor P) y determinaron si estos son únicos o compartidos en todos los trastornos psiquiátricos utilizando técnicas genéticas estadísticas. Utilizando los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) más grandes disponibles, encontraron una superposición genética significativa entre la depresión, el TDAH, el TEPT y el factor P con la infección y la hospitalización por COVID-19, y entre la ansiedad y la hospitalización por COVID-19. Utilizaron GWAS por pares para examinar esta superposición en una escala de grano fino e identificaron regiones específicas del genoma compartidas entre varios trastornos psiquiátricos, el factor P y COVID-19. El análisis basado en genes en estas regiones genómicas sugirió posibles vínculos con vías relacionadas con el sistema inmunitario, como la homeostasis tiroidea, la inflamación y la respuesta al estrés. Finalmente, mostraron evidencia preliminar de asociaciones causales entre la depresión, el TDAH, el TEPT y el factor P, y una mayor infección y hospitalización por COVID-19 utilizando métodos de aleatorización mendeliana y variable causal latente. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la relación entre los trastornos psiquiátricos y el riesgo de COVID-19 probablemente se deba a alteraciones compartidas en las vías relacionadas con el sistema inmunitario y no sea el resultado de factores ambientales únicamente, lo que arroja luz sobre posibles objetivos terapéuticos viables.

Monistrol-Mula, A., Diaz-Torres, S., Felez-Nobrega, M. et al. Genetic analyses point to alterations in immune-related pathways underpinning the association between psychiatric disorders and COVID-19. Mol Psychiatry 30, 29–36 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02643-0>

Caída de la Hidroxicloroquina y retracción de datos reportados

Retiran un estudio controvertido sobre COVID que promovía un tratamiento no probado tras cuatro años de controversia. El artículo sobre la hidroxicloroquina dirigido por el investigador francés **Didier Raoult** es el segundo estudio más citado que se ha retirado.

Un estudio que avivó el entusiasmo por la idea, ahora refutada, de que un fármaco barato contra la malaria puede tratar la COVID-19 ha sido retractado, más de cuatro años y medio después de su publicación.

Los investigadores habían criticado el controvertido artículo en muchas ocasiones, planteando preocupaciones sobre la calidad de sus datos y un proceso de aprobación ética poco claro. Su eventual retirada, por motivos de preocupación sobre la aprobación ética y dudas sobre la realización de la investigación, marca la 28ª retractación del coautor Didier Raoult, un microbiólogo francés, ex-Instituto Universitario de Infecciones Mediterráneas (IHU) de Marsella, que saltó a la fama mundial durante la pandemia. Las investigaciones francesas descubrieron que él y el IHU habían violado los protocolos de aprobación ética en numerosos estudios, y Raoult ahora se ha retirado.

El artículo, que ha recibido casi 3400 citas según la base de datos *Web of Science*, es el artículo más citado sobre COVID-19 que se ha retractado, y el segundo artículo retractado más citado de cualquier tipo.

"Es una noticia increíblemente buena", dice Elisabeth Bik, especialista en imágenes forenses y consultora de integridad científica en San Francisco, California, que se encuentra entre los críticos del artículo y del trabajo de Raoult. Varios países, incluido Estados Unidos, aprobaron el fármaco en el centro de la investigación, la hidroxicloroquina (HCQ), para tratar las infecciones por COVID-19. Pero estudios posteriores demostraron que no tenía ningún beneficio. "Este artículo nunca debería haberse publicado, o debería haberse retractado inmediatamente después de su publicación", dice Bik.

Debido a que contribuyó tanto al bombo publicitario de la HCQ, "el efecto no deseado más importante de este estudio fue desviar parcialmente y ralentizar el desarrollo de fármacos contra la COVID-19 en un momento en el que la necesidad de tratamientos efectivos era crítica", dice Ole Sogaard, médico

especialista en enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Aarhus en Dinamarca, que no participó en el trabajo ni en sus críticas. "El estudio se realizó claramente de manera apresurada y no se adhirió a los estándares científicos y éticos comunes".

En un extenso aviso de retractación publicado en el *International Journal of Antimicrobial Agents* el 17 de diciembre, la editorial Elsevier, junto con la Sociedad Internacional de Quimioterapia Antimicrobiana (ISAC), que es copropietaria de la revista, dijo que había investigado el estudio y, entre otras preocupaciones, no pudo confirmar si se obtuvo la aprobación ética antes de que los participantes se unieran al estudio, ni si todos pudieron haberlo ingresado a tiempo para que los datos se analizaran e incluyeran en el manuscrito enviado.

Tres de los coautores del estudio habían pedido que se eliminaran sus nombres del artículo, diciendo que tenían dudas sobre sus métodos, decía el aviso de retractación. Pero otros cinco no estaban de acuerdo con la retractación y cuestionaron sus fundamentos. Uno de estos investigadores, Philippe Brouqui, investigador de enfermedades infecciosas en el IHU, envió a *Nature* su respuesta a una versión anterior de la retractación propuesta, de agosto, en la que él y Raoult le dijeron a Elsevier que no hay "problemas éticos o regulatorios" en el artículo y "ninguna desviación de la integridad científica" y dijeron que eran "víctimas de acoso cibernético". Raoult se negó a hacer comentarios a *Nature* sobre la retractación y las preocupaciones sobre su investigación.

Al principio de la pandemia, estudios de laboratorio y algunos informes de China habían sugerido que la HCQ podría ayudar a tratar la COVID-19. Raoult, entonces director del IHU, defendió firmemente la idea. El 16 de marzo de 2020, él y sus colegas del IHU informaron en una preimpresión que la HCQ, en algunos casos con el antibiótico azitromicina, redujo la carga viral en 20 participantes. El estudio fue promocionado inmediatamente en las estaciones de televisión estadounidenses. Cuatro días después, el estudio se publicó en el *International Journal of Antimicrobial Agents*, en el que el coautor Jean-Marc Rolain era editor jefe; la revista había aceptado el manuscrito enviado en un día. Más tarde se agregó una nota para decir que Rolain "no tuvo participación" en la revisión por pares del artículo. El entonces presidente de los EE. UU. Donald Trump mencionó el artículo en Twitter (ahora X), diciendo que los medicamentos podrían ser "cambiadores de juego". Pero los críticos rápidamente encontraron fallas en el trabajo. Bik planteó inquietudes que incluían una falta de claridad sobre el cronograma de aprobación ética y posibles diferencias confusas entre las características de los participantes en los grupos de control y tratamiento, sugiriendo que los participantes no habían sido asignados aleatoriamente a estos grupos (aunque el estudio no afirmó ser un ensayo aleatorio). Seis personas tratadas con HCQ también abandonaron el estudio, de las cuales una murió y tres fueron transferidas a una unidad de cuidados intensivos. En abril de 2020, el ISAC dijo que el artículo no cumplía con sus estándares. Y ese mismo julio, la revista publicó revisiones críticas del trabajo, incluida una de Frits Rosendaal, epidemiólogo del Centro Médico de la Universidad de Leiden en los Países Bajos, quien dijo que el estudio adolecía de "importantes deficiencias metodológicas". Pero el ISAC decidió no retirar el artículo, diciendo que "además de la importancia de compartir datos de observación en el apogeo de una pandemia, se debería poner a disposición un debate científico público sólido sobre los hallazgos del artículo de manera abierta y transparente".

Sin embargo, en junio, Elsevier reabrió una investigación sobre el estudio después de que un grupo de científicos, incluido Bik, pidiera nuevamente su retractación, y debido a que los tres autores habían pedido que se eliminaran sus nombres debido a preocupaciones metodológicas, informó el sitio web *Retraction Watch*.

El aviso de retractación identifica a esos autores como el oncofarmacólogo Stéphane Honoré de la Universidad de Aix-Marsella y el investigador de enfermedades infecciosas Johan Courjon y la viróloga Valérie Giordanengo, ambos del Hospital Universitario de Niza. Dice que "afirman su opinión de que tienen inquietudes con respecto a la presentación e interpretación de los resultados en este artículo" y no deseaban que sus nombres aparecieran en él.

El aviso agrega que Elsevier le pidió a Jim Gray, un microbiólogo consultor del *Birmingham Children's Hospital* y el *Birmingham Women's Hospital*, Reino Unido, que guiara la investigación. Además de las inquietudes sobre la aprobación ética, la revista agregó que no podía establecer si había "equilibrio" - es decir, una incertidumbre genuina sobre los efectos relativos de los tratamientos en un ensayo entre los participantes que recibieron HCQ y los controles. El aviso de retractación dice que la revista

no recibió una respuesta del autor correspondiente -Raoult- sobre sus inquietudes antes de la fecha límite de la revista.

La investigación y la retractación se producen a raíz de inquietudes más amplias sobre la investigación en la IHU. Después del estudio de 2020, los investigadores publicaron otros artículos sobre la HCQ y la COVID-19, incluido un estudio en el que participaron 30 000 personas. Pero pronto otros trabajos demostraron que la HCQ no era eficaz contra la enfermedad. Y los detectives y los periodistas comenzaron a plantear preguntas sobre la ética de la investigación en una serie de estudios realizados por investigadores de la IHU, principalmente sobre enfermedades infecciosas distintas de la COVID-19. Algunos críticos se enfrentaron a amenazas legales por parte de Raoult, incluida Bik, aunque este año un fiscal de Marsella concluyó que no tenía ningún caso que responder.

En 2022, la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios de Francia y los inspectores de dos agencias de auditoría encargadas por el gobierno emitieron informes en los que se encontraban infracciones éticas en varios proyectos de investigación de la IHU sobre tuberculosis y otras enfermedades infecciosas. Los hallazgos se remitieron a un fiscal para su investigación, aunque el estado del caso no está claro. Ese año, Raoult se jubiló como director de la IHU. Como indicación de la escala potencial de las preocupaciones con el trabajo del IHU, un comentario de científicos externos, publicado en agosto de 2023, planteó inquietudes sobre las aprobaciones éticas en 456 ensayos del IHU. Las revistas comenzaron a emitir retractaciones o expresiones de preocupación sobre los artículos del hospital, y los críticos hicieron una nueva llamada a retractarse del artículo inicial de HCQ.

“No está claro por qué la revista tardó más de cuatro años y medio después de la publicación inicial del estudio en llegar a esta conclusión. También es algo sorprendente que la mayoría de los autores del artículo sigan apoyando los hallazgos y conclusiones del estudio a pesar de sus obvias inconsistencias, fallos metodológicos y posibles problemas éticos, como se describe en la nota de retractación”, dice Sogaard.

En general, el IHU ahora tiene 32 artículos retractados (28 de ellos escritos por Raoult) y otros 230 estudios con expresiones de preocupación.



La hidroxiclороquina se utiliza para tratar la malaria y se probó como tratamiento para la COVID-19. Crédito: George Frey/AFP vía Getty.

Richard Van Noorden. *Nature*, 18 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04014-9>

Un aislado humano del virus de influenza aviar H5N1 bovino es transmisible y letal en modelos animales

El brote de virus de influenza aviar altamente patógenos del clado 2.3.4.4b del subtipo H5N1 (HPAI H5N1) en ganado lechero en los EE. UU. hasta el momento ha provocado infecciones indirectas de al menos 14 trabajadores agrícolas, que presentaron síntomas respiratorios leves o conjuntivitis, y un individuo sin exposición conocida a animales que fue hospitalizado pero se recuperó. **Chunyang Gu, Tadashi Maemura, Lizheng Guan, Amie J. Einfeld, Asim Biswas, Maki Kiso, Ryuta Uraki, Mutsumi Ito y colegas** caracterizaron A/Texas/37/2024 (huTX37-H5N1), un virus huTX37-H5N1 que se aisló de los ojos de un trabajador agrícola infectado que desarrolló conjuntivitis. El virus huTX37-H5N1 se replicó de manera eficiente en las células epiteliales alveolares humanas primarias, pero de manera menos eficiente en las células epiteliales corneales. A pesar de causar una enfermedad leve en el trabajador infectado, el virus huTX37-H5N1 resultó letal en ratones y hurones y se propaga sistémicamente, con altos títulos tanto en órganos respiratorios como no respiratorios. Es importante destacar que, en cuatro experimentos independientes en hurones, huTX37-H5N1 se transmitió por gotitas respiratorias en el 17-33% de los pares de transmisión, y cinco de los seis hurones expuestos que infectó y murieron. El PB2-631L (codificado por aislados bovinos) promovió la actividad de la polimerasa de influenza en células humanas, lo que sugiere un papel en la adaptación de los mamíferos similar al del PB2-627K (codificado por huTX37-H5N1). Además, se encontró que el virus bovino HPAI H5N1 era susceptible a inhibidores de polimerasa tanto *in vitro* como en ratones. Así, el virus de la influenza aviar altamente patógena (IAAP) H5N1 derivado del ganado lechero se transmite por gotitas respiratorias en mamíferos sin adaptación previa y causa enfermedad letal en modelos animales.

El brote de virus de la influenza aviar altamente patógena (IAAP) H5N1 (clado 2.3. 4.4b) comenzó en el ganado lechero de EE. UU. a principios de 2024 y se han reportado infecciones en 214 rebaños en 14 estados. Recientemente se caracterizó un virus HPAI H5N1 aislado de la leche de una vaca infectada y se descubrió que se replicaba tanto en órganos respiratorios como no respiratorios y causaba una enfermedad mortal en ratones infectados por vía oral o intranasal, así como en hurones infectados por vía intranasal. La transmisión por gotitas respiratorias en hurones fue ineficiente: no se detectó ningún virus en los animales expuestos, pero uno de los cuatro hurones expuestos seroconvirtió.

También se han aislado virus estrechamente relacionados con los detectados en el ganado lechero en aves de corral en instalaciones cercanas, en gatos en granjas afectadas y en ratones domésticos. Además, hasta el 20 de septiembre de 2024 se habían notificado 14 casos humanos de infección por virus HPAI H5N1 de linaje bovino en cuatro estados de EE. UU., la mayoría con síntomas leves (un individuo sin exposición conocida a animales fue hospitalizado pero se recuperó). A fines de marzo de 2024, un trabajador de una granja lechera que había estado en contacto con vacas enfermas presentó conjuntivitis, pero no fiebre ni síntomas respiratorios. El virus aislado de un hisopado conjuntival (A/Texas/37/2024, denominado huTX37-H5N1) está estrechamente relacionado con los virus aislados del ganado lechero, pero posee la sustitución PB2-E627K, un marcador conocido de adaptación de los mamíferos que surge con frecuencia durante la replicación de los virus de la influenza aviar en los mamíferos. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU informaron de transmisión por gotitas respiratorias en uno de tres pares de transmisión de hurones infectados con huTX37-H5N1, lo que sugiere que este aislado (que codifica PB2-E627K) puede ser más transmisible que el aislado de ganado lechero que probado anteriormente. Por lo tanto, los autores caracterizaron el virus huTX37-H5N1 en células humanas primarias cultivadas en la interfase aire-líquido (ALI) y en ratones y hurones, los dos modelos animales más utilizados en la investigación del virus de la gripe. También examinaron los efectos de la posible adaptación a los mamíferos, mutaciones en la actividad de la polimerasa y la sensibilidad antiviral del virus HPAI bovino H5N1.

Gu, C., Maemura, T., Guan, L. et al. A human isolate of bovine H5N1 is transmissible and lethal in animal models. *Nature* 636, 711–718 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08254-7>

El ARN celular interactúa con la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial

Los receptores tipo RIG-I (RLR) son sensores que detectan el ARN viral en las células animales. Los RLR envían señales a la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) para estimular la formación de un complejo de señalización que desencadena la activación de factores de transcripción y programas genéticos antivirales. Gokhale et al. descubrieron que una región no estructurada dentro de MAVS interactúa con las regiones no traducidas 3' del ARN celular, en lugar de ARN viral, y esto no dependía de los RLR. Los ARN celulares influyeron en la interacción entre MAVS y otras proteínas. El agotamiento de varias proteínas que antes no se sabía que regulaban MAVS, pero que interactuaban con MAVS de una manera dependiente del ARN celular, inhibió las respuestas antivirales dependientes de RLR.

La inmunidad innata es crucial para la defensa contra los virus de ARN e involucra a las proteínas centinela, como las de la familia de receptores similares a RIG-I (RLR). Estas proteínas detectan los motivos de ARN viral, lo que lleva a la activación de los interferones (IFN) de tipo I y III, que establecen un estado antiviral y preparan la inmunidad adaptativa. Aunque una respuesta antiviral innata fuerte es esencial para controlar las infecciones, su desregulación puede causar daño tisular y contribuir a las enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, la señalización inmunitaria antiviral debe equilibrarse para lograr una defensa inmunitaria eficaz sin patología tisular. Al detectar ARN viral en el citosol, los RLR RIG-I y MDA5 se translocan a los sitios de contacto entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias, lo que desencadena la oligomerización de la proteína adaptadora, la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS). MAVS sirve como plataforma para múltiples proteínas de señalización, formando el señalosoma MAVS, que conduce a la activación de los factores de transcripción factor regulador de interferón 3 (IRF3) y factor nuclear κ B (NF- κ B) para inducir IFN y programas genéticos antivirales.

Aunque las interacciones proteína-proteína y las modificaciones postraduccionales son fundamentales para la señalización antiviral a través del señalosoma MAVS, se desconoce el papel de las moléculas de ARN celular en este proceso. Las investigaciones realizadas durante la última década han revelado que una gran y creciente proporción de proteínas y complejos proteicos pueden interactuar con el ARN, a menudo a través de dominios desordenados o no caracterizados. Por lo tanto, la función de la mayoría de las interacciones ARN-proteína en las células sigue sin explorarse. La interacción del ARN puede modificar la función del complejo proteico de forma alostérica o actuando como guías, chaperonas o andamios, pero no se ha revelado cómo el ARN influye en la formación y función de las plataformas de señalización inmunitaria. Con este estudio, los autores se propusieron explorar cómo la unión del ARN celular afecta la señalización antiviral a través de MAVS.

Descubrieron que la fosforilación del factor de transcripción IRF3 después de la activación del signalosoma MAVS en respuesta a la señalización RLR disminuyó con el tratamiento con ribonucleasa (RNasa). Asimismo, la fosforilación del factor de transcripción NF- κ B p65 en respuesta a la activación de MAVS también fue menor en presencia de RNasa. Esto sugirió que el ARN celular podría contribuir a la activación del signalosoma MAVS. Mediante el uso de ultracentrifugación en gradiente de sacarosa, descubrieron que la densidad del signalosoma MAVS activado, ya sea a través de la detección dependiente de RLR de ARN viral o por sobreexpresión de MAVS en ausencia de ARN viral, difería en ausencia y presencia de tratamiento con RNasa, lo que sugiere que MAVS se une al ARN celular directamente. Tanto MAVS humano como murino interactuaron con ARN. La interacción MAVS-ARN, así como su función en la fosforilación de IRF3, fue independiente de los RLR RIG-I y MDA5 y estuvo intacta en células deficientes en RIG-I y MDA5. Mediante el uso de reticulación por colorante infrarrojo e inmunoprecipitación (irCLIP) para investigar una serie de mutantes de la proteína MAVS, demostraron que MAVS interactuaba directamente con el ARN a través de un gran dominio central con desorden conservado. Esta región intrínsecamente desordenada era necesaria y suficiente para la asociación MAVS-ARN, y ni el dominio de activación y reclutamiento de caspasa N-terminal ni el dominio transmembrana C-terminal que dicta la localización subcelular eran necesarios para la unión del ARN. A partir del perfil mediado por APOBEC1, vieron que MAVS interactuaba

preferentemente con las regiones no traducidas (UTR) 3' de más de 100 ARNm celulares, incluidos los de las transcripciones estimuladas por IFN IFIT2 y PMAIP1. Utilizaron espectrometría de masas para identificar las proteínas que interactuaron con MAVS en ausencia o presencia de tratamiento con ARNasa. Identificaron proteínas que habían aumentado y disminuido las interacciones con MAVS en presencia de ARN y realizaron pequeñas pruebas de ARN interferente para investigar si alteraban la inducción de IFN después de la activación de RLR. La expresión de GPX8, GDI2, RAB13, ZNF622, todos los cuales promovieron la inducción de IFN, fueron necesarios para restringir la replicación del virus de la estomatitis vesicular en las células.

Este estudio descubrió un papel para el ARN celular en la promoción de la función del señalosoma de MAVS y, en consecuencia, la señalización antiviral iniciada por los RLR. Aunque MAVS carece de un dominio de unión de ARN canónico, estos datos sugieren que su dominio desordenado le permite interactuar con el ARN, potenciando así las asociaciones moduladas por ARN con los factores necesarios para una respuesta antiviral máxima. Este trabajo añade una importante capa reguladora a la señalización MAVS y destaca la posibilidad de una regulación centrada en el ARN similar de otros complejos de señalización inmunitaria. Dado que el ARN se considera cada vez más un fármaco y un objetivo farmacológico, esto abre la posibilidad de terapias basadas en el ARN para combatir tanto las infecciones como la autoinmunidad.

Nandan S. Gokhale et al. Cellular RNA interacts with MAVS to promote antiviral signaling. Science, 20 Dec 2024, Vol 386, Issue 6728. DOI: [10.1126/science.adl0429](https://doi.org/10.1126/science.adl0429)

SIDA: Triunfos y Amenazas

2024 ha sido un año de altibajos en el esfuerzo mundial contra el VIH. Más personas que nunca reciben tratamiento antirretroviral y tienen supresión viral. Las muertes por SIDA están en su nivel más bajo en dos décadas. Sin embargo, a pesar de este progreso alentador, el Objetivo de Desarrollo Sostenible de poner fin al VIH como amenaza para la salud pública para 2030 no está en camino de alcanzarse. Es preocupante que la pandemia siga expandiéndose en algunas poblaciones. Según el informe del Día Mundial del SIDA 2024 de ONUSIDA, nueve países han alcanzado los objetivos 95-95-95 que deben cumplirse para 2025 para poner fin a la pandemia del SIDA en 2030, y otros diez países están al alcance de la mano. En este momento crucial, es necesario intensificar los esfuerzos para controlar el VIH. Un desafío importante es el número de nuevas infecciones por VIH cada año, con un estimado de 1.3 millones de personas infectadas en 2023. Las iniciativas de prevención en algunas regiones han perdido impulso y será necesario un enfoque renovado para revertir esta trayectoria.

La prevención eficaz del VIH requiere una combinación de enfoques conductuales, biomédicos y estructurales, que incluyen la supresión viral con antirretrovirales, el uso de preservativos, programas de intercambio de agujas, educación y reforma de políticas. El uso de profilaxis previa a la exposición oral (PrEP) ha reducido las nuevas infecciones en algunas poblaciones, pero su impacto ha sido limitado en las mujeres y las adolescentes en África oriental y meridional, que enfrentan una alta carga de VIH. La necesidad de visitas regulares a la clínica y la dosificación diaria puede ser estigmatizante e incómoda. Muchas mujeres temen revelar el uso de PrEP a sus parejas íntimas y ocultar las píldoras puede ser difícil, lo que limita la aceptación. Un ensayo de referencia, publicado este año, demostró que el inhibidor de la cápside del VIH-1 **lenacapavir**, administrado sólo dos veces al año mediante inyección subcutánea, fue muy eficaz para prevenir la adquisición del VIH en mujeres y niñas de Sudáfrica y Uganda (0 infecciones por 100 personas-año frente a una incidencia de fondo de 2.41 casos por 100 y 1.69 casos por 100 para la **emtricitabina** oral diaria-**fumarato de tenofovir disoproxil**). El lenacapavir administrado dos veces al año fue igualmente eficaz en un ensayo con hombres cisgénero y personas de género diverso en cuatro continentes. La increíble eficacia de los fármacos de acción prolongada ofrece una nueva herramienta importante para la prevención del VIH.

Pero para que los tratamientos preventivos de acción prolongada tengan un impacto sustancial en las nuevas infecciones por VIH, deben ser asequibles y accesibles para quienes corren mayor riesgo. El fabricante de lenacapavir, Gilead, ha firmado acuerdos con seis empresas (de Egipto, India, Pakistán y Estados Unidos) para vender lenacapavir genérico en 120 países de ingresos bajos y medianos bajos.

Hasta que se firmen estos acuerdos, Gilead proporcionará lenacapavir sin fines de lucro a 18 países con la mayor carga de VIH. Es esencial seguir invirtiendo en medidas de prevención combinadas de eficacia probada, pero existen obstáculos. Se espera que el Fondo de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del Sida (PEPFAR) y el Fondo Mundial sean los mayores compradores de lenacapavir. Pero la financiación de PEPFAR se reautorizó en marzo por solo un año en lugar de los cinco años habituales y la administración entrante de Trump deberá renovarla. El Fondo Mundial también enfrenta desafíos de financiación al entrar en su próximo ciclo de reposición en 2025.

Por primera vez, en 2023, las nuevas infecciones por VIH en África subsahariana fueron superadas en número por las del resto del mundo, especialmente en Europa del Este, Asia central y América Latina. Fuera del África subsahariana, la mayoría de las nuevas infecciones se producen en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, usuarios de drogas inyectables y trabajadores sexuales y sus clientes. En algunos países latinoamericanos, las nuevas infecciones por VIH están aumentando. Lamentablemente, la adopción de la PrEP oral ha sido lenta; es vital un mejor acceso a medicamentos preventivos de acción prolongada. Los países de ingresos medios altos, como Perú, Brasil, México y Ecuador, no son elegibles para comprar lenacapavir genérico y no calificarán para la ayuda del Fondo Mundial, pero carecen de los recursos para pagar el lenacapavir a precio completo (hasta 44 000 dólares por año, aunque podría producirse en masa por menos de 100 dólares). La exclusión por parte de Gilead de muchos países de ingresos medios del acuerdo de licencia, especialmente aquellos que participaron en los ensayos de lenacapavir y donde el VIH está resurgiendo, es una decisión devastadora que causará daños.

A pesar de los avances médicos, las personas de las poblaciones clave siguen enfrentándose a violaciones de los derechos humanos, estigma, discriminación, leyes punitivas y políticas que obstaculizan la participación en los servicios de VIH. Aunque las muertes por SIDA han disminuido desde 2010, muchas personas aún presentan una enfermedad avanzada por VIH, lo que conduce a muertes innecesarias. Los avances científicos por sí solos no son suficientes para poner fin al VIH como amenaza para la salud pública: es una elección política y financiera. Se necesita un enfoque basado en los derechos humanos, combinado con una respuesta biomédica, conductual y estructural, para reducir la pandemia del VIH/SIDA de una vez por todas.

The Lancet, Editorial. Triumphs and threats: HIV in 2024. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2131, 2024.



euroespes
health



Genómica

Acceso a las Pruebas Genéticas 30 años después del primer test de *BRCA1*

Treinta años después de la secuenciación del gen *BRCA1* asociado al cáncer, el acceso a las pruebas genéticas y la conciencia sobre sus riesgos siguen siendo demasiado limitados. Cuando Mary-Claire King se embarcó en una ardua búsqueda de 17 años de un gen vinculado al cáncer de mama, no tenía ni idea de que su descubrimiento salvaría vidas unas tres décadas después. King, una genetista evolutiva, estaba tratando de resolver el misterio de por qué el cáncer de mama era común en algunas familias. Esto fue durante la década de 1970, décadas antes de que se secuenciara el primer genoma humano. En ausencia de herramientas modernas como las pruebas PCR, la secuenciación y el mapeo de los genes requirieron un esfuerzo heroico. Los investigadores del cáncer en ese momento estudiaban principalmente virus causantes de tumores, pero varios individuos que padecían la enfermedad a lo largo de generaciones de la misma familia sugirieron que también podría acechar un peligro considerable en el genoma humano.

"El impacto mundial de algo como esto simplemente nunca pasó por mi mente", dice King, quien está en la Universidad de Washington en Seattle. "Me quedé absolutamente atónita". King nombró al gen *BRCA1*. Desde entonces, ha quedado claro que las mutaciones en el gen *BRCA1* son responsables de aproximadamente el 35% de los cánceres de mama hereditarios, y que las variantes genéticas de este gen y un gen relacionado llamado *BRCA2* también están vinculadas a los cánceres de ovario, próstata y páncreas. Se han desarrollado medicamentos que atacan los cánceres con estas variantes, y hay pruebas genéticas disponibles para identificar a las personas que corren riesgo.

Pero mirar atrás y ver el impacto del descubrimiento del *BRCA1* también pone de relieve lo mucho que queda por hacer. Muy pocas personas tienen acceso a pruebas genéticas e, incluso cuando lo hacen, tienen pocas opciones para reducir su riesgo de cáncer. Los investigadores deben defender y estudiar formas de mejorar el acceso y ampliar las opciones de prevención del cáncer disponibles para las personas que son portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.

El *BRCA1* codifica una proteína que es importante para reparar el ADN dañado. Aunque King identificó el gen *BRCA1* y señaló su ubicación en 1990, el equipo que lo secuenció por primera vez en 1994 incluía investigadores de la empresa de medicina de precisión Myriad Genetics en Salt Lake City, Utah. Myriad solicitó rápidamente patentes sobre el gen y utilizó esta propiedad intelectual para impedir que los competidores desarrollaran pruebas para las mutaciones *BRCA1* asociadas al cáncer. El alto precio de las pruebas genéticas de Myriad las mantuvo fuera del alcance de muchas personas, hasta que una decisión histórica de la Corte Suprema de los Estados Unidos en junio de 2013 determinó que esas patentes genéticas no eran válidas. Después de la decisión de la corte, los precios de las pruebas en los Estados Unidos se desplomaron de alrededor de US\$3.800 a US\$250, a medida que otros proveedores se sumaron al campo. Sin embargo, las pruebas siguen siendo limitadas, a pesar de los estudios que concluyen que ampliar las pruebas *BRCA1* y *BRCA2* a todas las mujeres podría ser rentable, en particular para las que se realizan las pruebas entre los 20 y los 35 años. Hay varias razones para esto, incluido el acceso limitado a la atención médica y las preocupaciones sobre la privacidad. La falta de conocimiento entre los médicos de atención primaria sobre las pruebas genéticas y las directrices contradictorias de las organizaciones profesionales sobre quiénes deben someterse a las pruebas también contribuyen. Por ahora, sin embargo, incluso en lugares donde las pruebas son una opción, a menudo se ofrecen solo a quienes tienen un alto riesgo de ser portadores de una forma asociada al cáncer del gen *BRCA1*, incluidas las personas con una alta tasa de cáncer en su familia.

Muchas de las personas que son elegibles no se someten a pruebas para detectar mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2*: un estudio estadounidense encontró que solo alrededor del 35% de las personas elegibles con cáncer de ovario y el 56% de las personas elegibles con cáncer de mama se habían sometido a pruebas. Otros problemas limitan también los beneficios prácticos de las pruebas. Los informes que se proporcionan a los médicos y a las personas con cáncer a menudo son innecesariamente complicados, porque no solo enumeran las mutaciones que se sabe que aumentan el riesgo, sino también cualquier otra secuencia de ADN inusual en los genes, incluso si se desconoce su relevancia. Muchas pruebas también brindan datos sobre genes no relacionados con el cáncer, lo

que inicia nuevas odiseas médicas para las personas que ya enfrentan un diagnóstico de cáncer. Cuando King acompañó a una amiga a la que le habían diagnosticado cáncer de mama a una cita médica, el médico que la atendió descartó la sugerencia de realizarle una prueba de *BRCA1*.

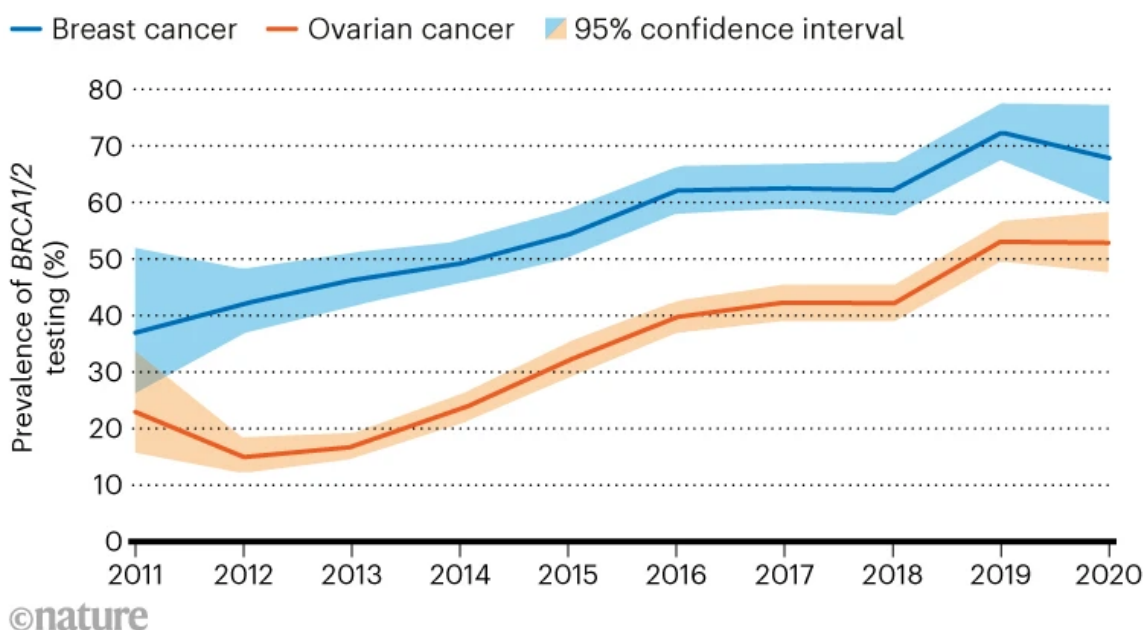
La simplificación de las pruebas y el equipamiento del personal médico con los conocimientos necesarios para interpretar los resultados podrían mejorar la aceptación. Las personas que se enteran de que son portadoras de mutaciones preocupantes del gen *BRCA1* necesitan mejores opciones para prevenir el desarrollo del cáncer o interceptarlo en una etapa temprana. Esto es particularmente crucial para reducir el riesgo de cáncer de ovario y ayudar a su detección temprana. Mientras que las mamografías pueden detectar algunos tumores de mama en forma temprana, no existe una prueba equivalente para el cáncer de ovario, que a menudo se diagnostica en etapas tardías. En la actualidad, la detección y prevención del cáncer se logran generalmente mediante un control cuidadoso o, en algunos casos, cirugía para extirpar las mamas y los ovarios. “Cuando veo a una mujer de 25 años a la que se le descubre recientemente una mutación del gen *BRCA1*, en general tengo las mismas conversaciones que tenía hace mucho tiempo sobre sus opciones para reducir el riesgo”, dice Susan Domchek, especialista en cáncer de mama de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. “Tenemos mucho trabajo por hacer”.

Para mejorar esto, los investigadores deben desarrollar mejores medios para detectar cánceres en forma temprana y aprender más sobre la biología de los tumores en etapa temprana y por qué algunos se volverán malignos mientras que otros no. También deben investigar formas de tratar a las personas en etapas más tempranas, un esfuerzo que requerirá aprender más sobre las características biológicas distintivas de los cánceres en etapa temprana. En cambio, la mayoría de los tratamientos se desarrollan y prueban primero en personas que tienen la enfermedad avanzada.

Al llenar los vacíos en las pruebas y brindarles a las personas con mutaciones dañinas mejores formas de reducir su riesgo, las pruebas *BRCA1* y *BRCA2* podrían convertirse en un modelo de cómo deberían implementarse las pruebas genéticas para otros factores de riesgo de cáncer. Entonces, el descubrimiento crucial de King salvará aún más vidas.

TESTING TIMES

In the United States, the percentage of people with breast cancer who received genetic testing within one year of their diagnosis rose from 37% in 2011 to 68% in 2020. For ovarian cancer, the percentage increased from 23% to 53%.



La edición genética con CRISPR progresa

Las tecnologías de edición genética para el cáncer y los trastornos sanguíneos están madurando poco más de un año después de que se aprobara el primer fármaco CRISPR.

Una nueva ola de terapias de edición genética está surgiendo, incluso mientras el campo lucha con el desafío de hacer llegar la primera generación de tratamientos CRISPR costosos y complejos a las personas que los necesitan.

Apenas un año después de la primera aprobación gubernamental para una terapia de edición genética, los investigadores en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología en San Diego, California, presentaron datos sobre los enfoques de edición genética para tratar el cáncer y los trastornos sanguíneos, y para hacer que los trasplantes de células madre sean más seguros. También dieron a conocer buenas noticias sobre el primer tratamiento aprobado: los beneficios de la terapia, llamada Casgevy, pueden durar al menos cinco años en personas con cualquiera de dos trastornos sanguíneos hereditarios, la anemia falciforme y la beta-talasemia. Casgevy obtuvo su primera aprobación gubernamental hace poco más de un año. Casgevy tuvo "un claro beneficio en la salud general, el bienestar físico, emocional, social y funcional", dijo Franco Locatelli, hematólogo y oncólogo pediátrico del Hospital Infantil Bambino Gesù de Roma, quien presentó los datos. La terapia, agregó, tiene "el potencial de proporcionar una cura funcional única". Pero aunque otras compañías se están apresurando a emular el éxito de Casgevy, la complejidad del tratamiento y el alto precio han suscitado preocupaciones de que estará fuera del alcance de muchas personas.

Stuart Orkin, hematólogo y oncólogo pediátrico del Instituto de Células Madre de Harvard en Cambridge, Massachusetts, dijo en la reunión: "El imperativo ahora es el desarrollo de terapias efectivas y seguras que sean fácilmente accesibles para los muchos pacientes que podrían beneficiarse".

Tanto la β -talasemia como la anemia falciforme son causadas por mutaciones en uno de los genes que codifican la hemoglobina, la molécula transportadora de oxígeno que se encuentra en los glóbulos rojos. Una forma fetal diferente de hemoglobina puede ayudar a compensar los efectos de estas mutaciones, pero su producción generalmente se desactiva poco después del nacimiento. Casgevy utiliza CRISPR-Cas9 para desactivar ese interruptor genético, lo que permite que se vuelva a producir hemoglobina fetal.

El pasado noviembre, el Reino Unido se convirtió en el primer país en aprobar Casgevy. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos siguió su ejemplo en diciembre, y desde entonces varios otros países han aprobado la terapia. Más de 45 centros de tratamiento en todo el mundo han sido autorizados para proporcionar Casgevy, según sus desarrolladores, Vertex Pharmaceuticals en Boston, Massachusetts, y CRISPR Therapeutics en Zug, Suiza. Pero el tratamiento debe realizarse a partir de las propias células madre de la sangre de un individuo, un proceso que puede llevar meses. Y los países todavía están luchando por encontrar la manera de incorporar el coste de la terapia de 2.2 millones de dólares a sus presupuestos de atención médica.

En el Reino Unido, por ejemplo, un organismo asesor del gobierno anunció en agosto que el tratamiento estaría disponible a través del programa de atención médica del país para 460 personas con beta-talasemia grave. Pero aún está pendiente una decisión sobre si Casgevy se proporcionará a las personas con anemia falciforme; ese uso puede no ser rentable, dijo el organismo asesor en marzo. Eso provocó una oleada de consternación por parte del público, dice Yasmin Sheikh, directora de políticas y asuntos públicos de Anthony Nolan, una organización benéfica en Londres que se centra en los cánceres de la sangre y los trasplantes de células madre de la sangre.

Una de las preocupaciones del organismo asesor era la incertidumbre sobre cuánto tiempo persistirían los efectos de Casgevy. En la reunión de hematología en San Diego, los investigadores presentaron datos que mostraban que los beneficios pueden durar al menos cinco años tanto para la anemia falciforme como para la beta-talasemia. El tratamiento con Casgevy redujo la necesidad de transfusiones de sangre en personas con beta-talasemia y de hospitalizaciones en personas con anemia falciforme. Más del 90% de los participantes con anemia falciforme informaron que no habían tenido crisis de dolor durante al menos 12 meses consecutivos, episodios insoportables causados cuando células sanguíneas deformadas bloquean los vasos sanguíneos.

Es una prueba de principio para las terapias de edición genética que ha animado a una serie de otras empresas e investigadores académicos en el campo. En la reunión, Justin Eyquem, un inmunólogo del cáncer de la Universidad de California en San Francisco, presentó los resultados de experimentos con

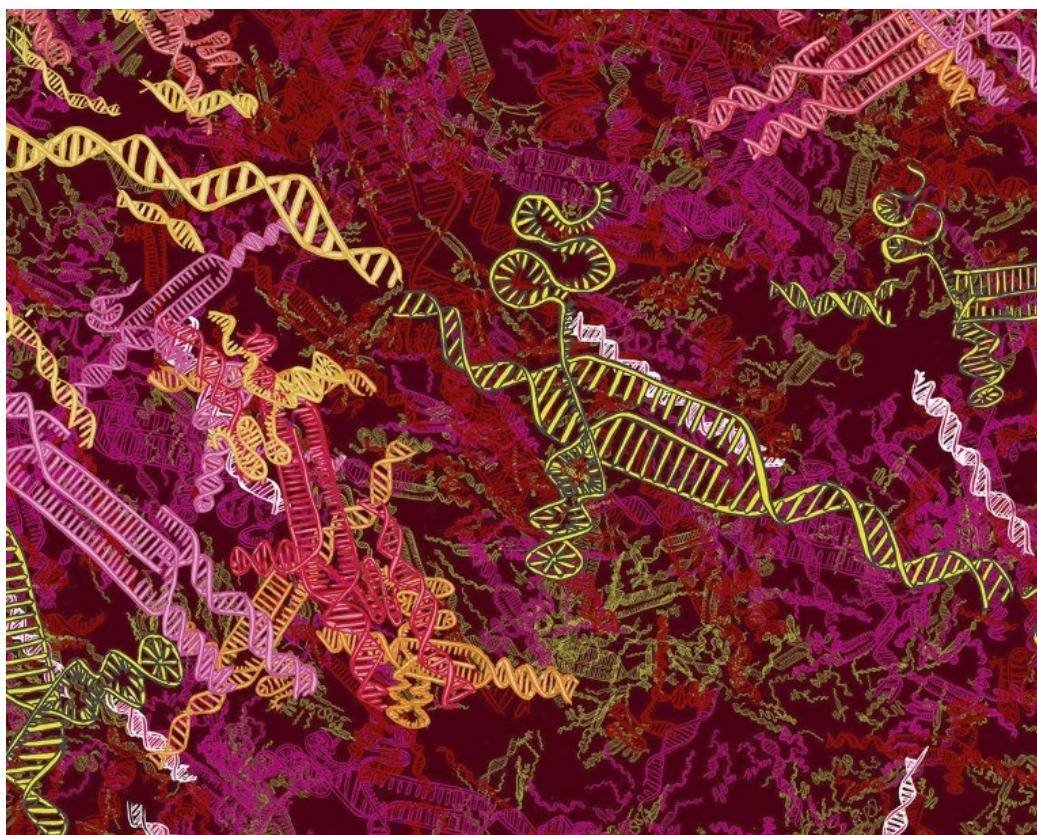
animales que utilizaron la edición CRISPR-Cas9 para diseñar células inmunes que luchan contra el cáncer llamadas células CAR T. Y Paula Rio, inmunóloga de la Universidad Autónoma de Madrid, habló sobre cómo está probando varias técnicas de edición genética para diseñar una terapia para la anemia de Fanconi, una enfermedad genética rara que aumenta el riesgo de cáncer.

Otros siguen con la anemia falciforme. Beam Therapeutics en Cambridge, Massachusetts, presentó datos de su primer ensayo clínico de un tratamiento para la anemia falciforme que utiliza una tecnología llamada edición de bases. Este método está relacionado con CRISPR pero realiza cambios más precisos en el ADN que CRISPR. Los niveles de hemoglobina fetal aumentaron hasta representar más del 60% de la hemoglobina total en las siete personas que habían sido tratadas a fines de octubre.

Estas terapias, incluida Casgevy, conllevan riesgos: la muerte de un participante en el ensayo clínico de Beam probablemente fue el resultado de un tratamiento de quimioterapia utilizado para erradicar las células madre sanguíneas no editadas del cuerpo, un proceso necesario para hacer espacio para que las células editadas florezcan. Esta quimioterapia, llamada busulfán, también puede causar infertilidad.

En la reunión, Beam y otra empresa de edición genética con sede en Cambridge llamada Prime Medicine presentaron resultados de experimentos en animales que habían probado formas de hacer que este proceso sea más seguro. Beam utilizó un anticuerpo que se dirige específicamente a las células madre sanguíneas, reduciendo su número, pero dejando a otras células ilesas. Luego, la empresa modificó su terapia de edición de bases para hacer que las células editadas fueran inmunes al tratamiento con el anticuerpo. Los estudios en animales sugirieron que el enfoque podría funcionar: las células editadas persistieron en los animales tratados durante al menos seis meses. Prime Medicine presentó datos de un enfoque similar para evitar la quimioterapia utilizando una técnica de edición más nueva llamada edición primaria. La edición primaria puede insertar o eliminar ADN con más precisión que la edición CRISPR-Cas9 y es más versátil que la edición de bases.

En general, estos enfoques y otros podrían ser cruciales para hacer que los tratamientos de edición genética para trastornos sanguíneos sean más seguros y accesibles, dijo John Tisdale, hematólogo del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre en Bethesda, Maryland.



El sistema de edición genética con CRISPR realiza un cambio en una secuencia de ADN (en el medio; ilustración del artista). Crédito: Vivid Biology/Science Photo Library

Heidi Ledford. *Nature*, 14 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04102-w>

Aprendiendo el lenguaje del ADN: Un modelo de base genómica permite en general el modelado, la predicción y el diseño de secuencias

Con un vocabulario de solo cuatro nucleótidos, el lenguaje del ADN codifica la información fundamental necesaria para orquestar todas las capas de regulación en una célula, desde el ADN hasta el ARN y las proteínas. Estas instrucciones dirigen la función de cada célula y transmiten información entre generaciones. Los cambios en la secuencia genómica impulsan la evolución, lo que permite a los organismos adaptarse a sus entornos a través de la selección natural de secuencias de ADN ventajosas. Por lo tanto, la comparación de secuencias de ADN en genomas evolutivamente diversos podría permitir que un modelo de lenguaje grande aprenda la gramática del ADN, que ha eludido a los modelos entrenados en genomas únicos. **Nguyen et al** presentan Evo, un modelo base entrenado en 2.7 millones de genomas procariotas y fágicos evolutivamente diversos. Habiendo aprendido la lógica genómica, Evo puede decodificar genomas naturales; permitir predicciones y tareas de diseño en ADN, ARN y proteínas; y generar ADN a escala de todo el genoma.

Los modelos de lenguaje de gran tamaño tienen un gran potencial para interpretar datos de secuencias biológicas. Nguyen et al. presentan Evo, un modelo de inteligencia artificial multimodal que puede interpretar y generar secuencias genómicas a gran escala. La arquitectura de Evo aprovecha las técnicas de aprendizaje profundo, lo que le permite procesar secuencias largas de manera eficiente. Al analizar millones de genomas microbianos, Evo ha desarrollado una comprensión integral del complejo código genético de la vida, desde las bases de ADN individuales hasta los genomas completos. Esto permite que el modelo prediga cómo los pequeños cambios en el ADN afectan la aptitud de un organismo, genere secuencias realistas de la longitud del genoma y diseñe nuevos sistemas biológicos, incluida la validación en laboratorio de sistemas CRISPR sintéticos y transposones IS200/IS605. Evo representa un avance importante en nuestra capacidad para comprender y diseñar la biología a través de múltiples modalidades y múltiples escalas de complejidad.

Las instrucciones fundamentales de la vida están codificadas en las secuencias de ADN de todos los organismos vivos. Comprender estas instrucciones podría desbloquear conocimientos más profundos sobre los procesos biológicos y permitir nuevas formas de reprogramar la biología en tecnologías útiles. Sin embargo, incluso los genomas microbianos más simples son increíblemente complejos, con millones de pares de bases de ADN que codifican la interacción de ADN, ARN y proteínas, las tres modalidades del llamado dogma central de la biología molecular y los actores clave en la función celular. Esta complejidad existe en múltiples escalas, desde moléculas individuales hasta genomas completos, lo que representa un vasto paisaje de información genética que se ha seleccionado funcionalmente a lo largo del tiempo evolutivo.

El rápido progreso en inteligencia artificial (IA) ha llevado a grandes modelos de lenguaje que demuestran capacidades de generación y razonamiento multitarea cada vez más avanzadas cuando se entrenan con cantidades masivas de datos. Sin embargo, las limitaciones tecnológicas en la arquitectura de estos modelos han restringido los esfuerzos para aplicarlos a la biología a una escala similar. Los enfoques actuales tienen dificultades para analizar secuencias a nivel de caracteres individuales y son computacionalmente exigentes cuando se aplican a secuencias largas. Un modelo avanzado que mantenga una resolución de un solo nucleótido en secuencias genómicas grandes podría extraer información funcional sobre las interacciones moleculares complejas que están integradas en los patrones de variación evolutiva natural.

En este trabajo, los autores presentan Evo, un modelo de base genómica que permite tareas de predicción y generación desde la escala molecular hasta la del genoma. Utilizando una arquitectura basada en avances en el procesamiento profundo de señales, escalaron Evo a 7 mil millones de parámetros con una longitud de contexto de 131 kilobases con una resolución de un solo nucleótido. Informaron sobre leyes de escalado en el ADN, que complementan observaciones similares en lenguaje natural y visión. Entrenado en 2.7 millones de genomas procariotas y fágicos, Evo demuestra una predicción de funciones de disparo cero en modalidades de ADN, ARN y proteínas que es competitiva

con los modelos de lenguaje específicos de dominio (o los supera). Evo también se destaca en tareas de generación multimodal, al generar complejos moleculares sintéticos CRISPR-Cas y sistemas transponibles. Validaron experimentalmente la actividad funcional de los complejos moleculares CRISPR-Cas generados por Evo, así como los sistemas transponibles IS200 e IS605, lo que representa los primeros ejemplos de diseño conjunto proteína-ARN y proteína-ADN con un modelo de lenguaje. Al utilizar la información aprendida en genomas completos, Evo aprende cómo pequeños cambios en la secuencia de nucleótidos afectan la aptitud de todo el organismo y puede generar secuencias de ADN con una arquitectura genómica plausible de más de 1 megabase de longitud.

Evo es un modelo de base diseñado para capturar dos aspectos fundamentales de la biología: la multimodalidad del dogma central y la naturaleza multiescalar de la evolución. El dogma central integra ADN, ARN y proteínas con un código unificado y un flujo de información predecible, mientras que la evolución unifica las escalas de longitud enormemente diferentes de la función biológica representadas por moléculas, vías, células y organismos. Evo aprende ambas representaciones de las secuencias del genoma completo de millones de organismos para permitir tareas de predicción y diseño desde la escala molecular hasta la escala genómica. El desarrollo ulterior de modelos de secuencias biológicas a gran escala como Evo, combinado con avances en la síntesis de ADN y la ingeniería genómica, acelerará nuestra capacidad para diseñar vida.

Christina V. Theodoris. Learning the language of DNA: A genomic foundation model broadly enables sequence modeling, prediction, and design. Science, 14 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723, pp. 729-730. DOI: [10.1126/science.adt3007](https://doi.org/10.1126/science.adt3007)

Eric Nguyen et al. Sequence modeling and design from molecular to genome scale with Evo. Science, 15 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723. DOI: [10.1126/science.ado9336](https://doi.org/10.1126/science.ado9336)

Podemos adelantarnos artificialmente a la evolución con tasas de mutación millones de veces superiores a la genómica natural

Podemos extraer principios de diseño intrincados que subyacen a la estructura, función y adaptación de las proteínas a partir de patrones de conservación y cambio en homólogos naturales. Sin embargo, la naturaleza tardó millones de años en generar conjuntos ricos de secuencias de genes homólogos, lo que las convierte en un recurso no renovable. **Rix et al** desarrollaron un sistema de replicación ortogonal de alta tasa de error (OrthoRep) que comprime la divergencia genética extensa en marcos de tiempo de laboratorio a escala. Utilizaron OrthoRep para desarrollar una enzima mal adaptada en miles de homólogos diversos, descubriendo factores conocidos e inesperados que influyen en la función *in vivo* de la enzima y la adaptación en el proceso. Su enfoque ofrece nuevas oportunidades para revelar principios de diseño de proteínas, acelerar la ingeniería biomolecular y estudiar prospectivamente la evolución de los genes.

Cuando un gen evoluciona bajo demandas funcionales prevalecientes y cambiantes, esas demandas se incorporan a la diversidad resultante de secuencias homólogas como patrones de conservación y cambio. Hace tiempo que utilizamos estos patrones para extraer características importantes para la función de los genes y para inferir cómo los genes cambiaron históricamente para satisfacer nuevas demandas, lo que ofrece lecciones sobre diseño biomolecular. Sin embargo, solo la evolución natural, a lo largo de millones de años de funcionamiento, ha divergido sistemáticamente los genes lo suficiente como para producir conjuntos de secuencias homólogas que contienen abundante información estadística sobre los detalles de su función. La compresión de la evolución genética a largo plazo a escalas de laboratorio rompería el monopolio de la naturaleza en la producción de una amplia diversidad genética y permitiría la detección sistemática de demandas estructurales y funcionales adicionales que rigen la biología, la ingeniería de biomoléculas personalizadas y el estudio prospectivo de los mecanismos y principios evolutivos por los cuales se generó la diversidad genética en primer lugar.

La replicación ortogonal de ADN (OrthoRep) es una arquitectura genética para la hipermutación continua de genes definidos por el usuario *in vivo*, pero las tasas de mutación de los sistemas heredados

son demasiado bajas para condensar largas trayectorias evolutivas genéticas en escalas de tiempo de laboratorio cuando no hay una selección direccional fuerte. Los sistemas OrthoRep que intensifican la fuerza mutacional en los genes elegidos deberían permitir su extensa evolución en el laboratorio hacia niveles de diversidad similares a los de la naturaleza bajo todos los tipos de selección.

Gordon Rix y colegas diseñaron sistemas OrthoRep con tasas de mutación que superan las 10–4 sustituciones por base. Codificaron una subunidad de la sintetasa de triptófano mal adaptada, TrpB, en OrthoRep en *Saccharomyces cerevisiae* y la desarrollaron continuamente para obtener y mantener la capacidad de sintetizar triptófano durante ~540 generaciones en 96 poblaciones independientes. TrpB divergió ampliamente. La distancia media que separa pares de secuencias evolucionadas alcanzó los 35 aminoácidos (~9%) con miles de pares distintos separados por >60 aminoácidos (15%). A modo de comparación, la distancia media entre genes ortólogos de ratón y humano es ~11%. La rica colección de secuencias divergentes de TrpB reveló factores conocidos e inesperados que influyen en la función y evolución de TrpB. Se infirieron diversos grados de conservación consistentes con principios estructurales, regiones y redes de mutaciones responsables de la adaptación funcional, firmas de termoadaptación y una tendencia hacia la carga neta negativa hipotetizada para evitar la agrupación macromolecular indiscriminada dentro de las células al comparar TrpB evolucionados con un modelo nulo preciso de cambio de secuencia. Las altas aptitudes de las variantes de TrpB ampliamente divergentes no eran predecibles por un modelo de aprendizaje automático de última generación entrenado en variación natural.

La capacidad de OrthoRep para condensar procesos evolutivos genéticos largos, adaptativos y neutrales en experimentos de laboratorio accesibles debería impulsar la ingeniería evolutiva de nuevas biomoléculas, el mapeo más amplio de los paisajes de aptitud y la extracción de fuerzas biológicas que gobiernan las funciones de los genes y las biomoléculas *in vivo*.

Gordon Rix et al. Continuous evolution of user-defined genes at 1 million times the genomic mutation rate. Science, 8 Nov 2024, Vol 386, Issue 6722. DOI: [10.1126/science.adm9073](https://doi.org/10.1126/science.adm9073)



euroespes
health

Terapia génica

Terapia génica hematopoyética de pacientes con anemia de Fanconi

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el tratamiento estándar para la insuficiencia de médula ósea en pacientes con anemia de Fanconi, pero las complicaciones asociadas al trasplante, como una mayor incidencia de cáncer posterior, son frecuentes. El objetivo del estudio de **Paula Río y colegas** fue evaluar la seguridad y eficacia de la infusión de médula ósea autóloga - células madre hematopoyéticas corregidas como terapia alternativa para estos pacientes.

Se trató de un ensayo clínico de fase 1/2 abierto iniciado por el investigador (FANCOLEN-1) y un ensayo de seguimiento a largo plazo (hasta 7 años después del tratamiento) en España. Las células CD34⁺ de sangre periférica movilizadas de nueve pacientes con anemia de Fanconi-A en las primeras etapas de la BMF se transdujeron con un vector lentiviral terapéutico que codifica FANCA y se reinfundieron sin ningún tratamiento de acondicionamiento citotóxico. El criterio principal de valoración de eficacia de FANCOLEN-1 fue el injerto de células transducidas, definido por la detección de al menos 0.1 copias del vector terapéutico por célula nucleada de la médula ósea (MO) o PB del paciente en el segundo año posterior a la infusión, sin que este porcentaje haya disminuido sustancialmente durante el año anterior. El criterio de valoración principal de seguridad fueron los eventos adversos durante los 3 años posteriores a la infusión. Los ensayos clínicos de fase 1/2 abiertos completados y los ensayos clínicos a largo plazo en curso están registrados en ClinicalTrials.gov, NCT03157804; EudraCT, 2011-006100-12; y NCT04437771, respectivamente.

Hubo ocho pacientes evaluados tratados con anemia de Fanconi-A. Los pacientes fueron reclutados entre el 7 de enero de 2016 y el 3 de abril de 2019. El criterio de valoración principal se cumplió en cinco de los ocho pacientes evaluables (62.50%). La mediana del número de copias del vector terapéutico por célula nucleada de la médula ósea y la sangre periférica del paciente al segundo año después de la infusión fueron de 0.18 (RIC 0.01-0.20) y 0.06 (0.01-0.19), respectivamente. No se observaron efectos genotóxicos. Se observaron eventos relacionados con la terapia génica. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) no fueron graves y se evaluaron como no relacionados con el vector lentiviral terapéutico que codifica FANCA. Se notificaron nueve eventos adversos graves (grado 3-4) en seis pacientes, uno se consideró relacionado con la infusión del medicamento y todos se resolvieron sin secuelas. Las citopenias y las infecciones virales (enfermedades infantiles comunes) fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia.

Estos resultados muestran por primera vez que la terapia génica hematopoyética sin condicionamiento genotóxico permite la implantación sostenida del injerto y la reversión de la progresión de la fibrosis quística en pacientes con anemia de Fanconi.

Financiación: Comisión Europea, Instituto de Salud Carlos III y Rocket Pharmaceuticals.

Río et al. Haematopoietic gene therapy of non-conditioned patients with Fanconi anaemia-A: results from open-label phase 1/2 (FANCOLEN-1) and long-term clinical trials. The Lancet, 21 Dec 2024; Volume 404, Issue 10471, 2584 – 2592.

Terapia génica con betibeglogene autotemcel en pacientes con β -talasemia

La β -talasemia dependiente de transfusión (TDT) es una enfermedad grave que da lugar a transfusiones de sangre de por vida, sobrecarga de hierro y complicaciones asociadas. La terapia génica con betibeglogene autotemcel (beti-cel) utiliza células madre y progenitoras hematopoyéticas autólogas (HSPC) transducidas con el vector lentiviral BB305 para permitir la independencia de las transfusiones.

HGB-212 fue un estudio de fase 3, abierto, de un solo brazo, multicéntrico y no aleatorizado sobre beti-cel en pacientes con TDT, realizado en ocho centros de Francia, Alemania, Grecia, Italia, el Reino Unido y los EE. UU. Los pacientes con genotipos β^0/β^0 , $\beta^0/\beta+IVS-I-110$ o $\beta+IVS-I-110/\beta+IVS-I-110$, TDT clínicamente estable y antecedentes de transfusión de al menos 100 ml/kg por año de concentrados de glóbulos rojos (pRBC) o al menos ocho transfusiones de pRBC por año en los 2 años anteriores a la inscripción fueron elegibles para participar. Después de someterse a la movilización de HSPC y al acondicionamiento mieloablativo ajustado farmacocinéticamente basado en busulfán, los pacientes recibieron una infusión de beti-cel y fueron seguidos durante 24 meses. El resultado primario de eficacia fue la independencia transfusional, definida como un nivel de hemoglobina promedio ponderado de 9 g/dl o más sin transfusiones de glóbulos rojos durante 12 meses o más. El resultado primario se midió en todos los pacientes que recibieron una infusión de beti-cel (población trasplantada); la seguridad se evaluó en todos los pacientes que iniciaron el tratamiento del estudio (población por intención de tratar). Los pacientes fueron elegibles para inscribirse en el estudio de seguimiento a largo plazo de 13 años en curso (por un total de 15 años), LTF-303 (registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02633943). Este ensayo, HGB-212, se registró en ClinicalTrials.gov (NCT03207009).

Del 8 de junio de 2017 al 12 de marzo de 2020, se examinó a 20 pacientes para determinar su elegibilidad. Un paciente no fue elegible y otro retiró el consentimiento antes de la movilización de HSPC y el acondicionamiento mieloablativo. De los 18 pacientes que recibieron beti-cel, diez (56%) eran hombres y ocho (44%) eran mujeres; 13 (72%) eran menores de 18 años en el momento del consentimiento informado y cinco (28%) eran mayores de 18 años. Doce (67%) pacientes tenían genotipos β^0/β^0 , tres (17%) tenían $\beta^0/\beta+IVS-I-110$ y tres (17%) tenían $\beta+IVS-I-110/\beta+IVS-I-110$. Al 30 de enero de 2023, todos los pacientes se inscribieron en el estudio de seguimiento a largo plazo y la media de seguimiento fue de 47.9 meses (rango 23.8–59.0). Los 18 pacientes fueron evaluables para determinar su independencia transfusional, y 16 (89%) de los 18 alcanzaron y mantuvieron la independencia transfusional hasta el último seguimiento (tamaño estimado del efecto 89.9% [IC del 95% 65.3–98.6]). Todos los pacientes tuvieron al menos un evento adverso después de la infusión de beti-cel. No hubo eventos adversos graves considerados relacionados con beti-cel, ni muertes.

Estos datos demuestran que beti-cel puede permitir que los pacientes con genotipos que causan β -talasemia grave (β^0/β^0 , $\beta^0/\beta+IVS-I-110$ o $\beta+IVS-I-110/\beta+IVS-I-110$) alcancen la independencia transfusional. Beti-cel ofrece el potencial de alcanzar niveles de hemoglobina casi normales para aquellos con formas graves de TDT, y una opción potencialmente curativa sin los riesgos y limitaciones del trasplante alogénico de HSPC. Se está realizando un seguimiento de los pacientes durante un total de 15 años para evaluar la durabilidad de la independencia de la transfusión y el perfil de seguridad a largo plazo de beti-cel.

Financiación: Bluebird Bio, Somerville, MA, EE. UU.

Kwiatkowski, Janet L et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial. The Lancet, Volume 404, Issue 10468, 2175 – 2186.

La transligación de ARNm activado por ribozima permite la administración de grandes cantidades de genes para tratar las distrofias musculares

Las terapias génicas basadas en virus adenoasociados (AAV) pueden ser eficaces para tratar enfermedades genéticas humanas, pero en el caso de las enfermedades causadas por mutaciones en genes demasiado grandes para ser empaquetados en una única partícula de AAV, incluidas ciertas distrofias musculares, el tratamiento sigue siendo un desafío. **Lindley et al** desarrollaron una tecnología de transligación de ARN sin cicatrices llamada StitchR, en la que se pueden utilizar pequeñas secuencias catalíticas de ARN llamadas ribozimas para reconstituir un único ARNm codificador de proteínas a partir de dos AAV independientes. Con StitchR, los autores pudieron restaurar proteínas musculares terapéuticas grandes, incluidas la disferlina y la distrofina, a niveles endógenos, corrigiendo así la patología de la enfermedad en ratones.

Las ribozimas son pequeñas secuencias catalíticas de ARN capaces de autoescindir de nucleótidos específicos y que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. La escisión de ribozima genera extremos 2',3'-fosfato y 5'-hidroxilo distintos que se asemejan a los sustratos de las vías de reparación del ARN caracterizadas recientemente en las células. Sean R. Lindley y colegas reportaron que la escisión de ribozima de dos ARNm separados activó su transligación sin cicatrices y su traducción a proteína de longitud completa en células eucariotas, un proceso llamado StitchR (por Stitch RNA). La optimización de la actividad de StitchR en células de mamíferos resultó en un aumento de ~900 veces en la expresión de proteínas que se acercó a los niveles observados para los genes expresados a partir de vectores únicos. StitchR se puede aprovechar para terapias génicas efectivas con virus adenoasociados duales para corregir distrofias musculares al restaurar las proteínas musculares funcionales grandes a niveles endógenos *in vivo*.

Sean R. Lindley et al. Ribozyme-activated mRNA trans-ligation enables large gene delivery to treat muscular dystrophies. Science, 14 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723, pp. 762-767.

DOI: [10.1126/science.adp8179](https://doi.org/10.1126/science.adp8179)



euroespes
health



Farmacogenómica

Variantes polimórficas en la farmacogenética de metformina

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

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

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

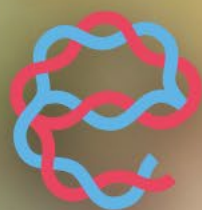
Los portadores de pérdida de función (LOF) de CYP2C19 sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos cuando reciben tratamiento con clopidogrel. Los pacientes con PCI en TAILOR-PCI fueron asignados aleatoriamente a clopidogrel o terapia guiada por genotipo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

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

***TMEM158*, como marcador de ARNm libre de células plasmáticas, promueve la proliferación y la resistencia a la doxorrubicina en el cáncer de ovario**

Xiaolin Zhu, Tongchao Liu y Xuexue Yin identificaron el biomarcador potencial para el diagnóstico de cáncer de ovario dentro de las especies de ARN libre de células plasmáticas y caracterizaron sus propiedades oncogénicas. Los ARN libre de células plasmáticas se aislaron de la sangre periférica de pacientes con cáncer de ovario y se secuenciaron utilizando una plataforma NGS. El análisis de componentes principales (PCA) se realizó utilizando el software Salmon. El análisis de ontología génica (GO) se realizó con clusterProfiler. La abundancia relativa de las transcripciones de *TMEM158* se determinó mediante PCR en tiempo real. La viabilidad celular y la proliferación se monitorearon utilizando los ensayos MTT y de conteo celular, respectivamente. Los niveles de proteína de *TMEM158* y *ABCG2* se cuantificaron mediante inmunotransferencia. Los autores observaron una clara separación de cfRNA entre pacientes con cáncer de ovario e individuos sanos. Además, identificaron *TMEM158* como el gen más significativamente diferencial tanto en sangre periférica como en tejidos tumorales. La sobreexpresión de *TMEM158* estimuló la viabilidad celular y promovió la proliferación celular en células de cáncer de ovario. En particular, la sobreexpresión aberrante de *TMEM158* se asoció estrechamente con la resistencia a la doxorrubicina en el cáncer de ovario. Desde el punto de vista mecanístico, *TMEM158* regula positivamente la expresión de *ABCG2*, lo que en consecuencia contribuye a la resistencia a los fármacos. En resumen, los autores identificaron cfRNA *TMEM158* como un posible biomarcador de diagnóstico para el cáncer de ovario y dilucidaron la participación crítica del eje de señalización *TMEM158-ABCG2* en el desarrollo de la resistencia a la doxorrubicina.

Zhu, X., Liu, T. & Yin, X. *TMEM158, as plasma cfRNA marker, promotes proliferation and doxorubicin resistance in ovarian cancer*. *Pharmacogenomics J* 24, 34 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41397-024-00357-8>



euroespes
health



Epigenética

El código de histonas impulsado por nutrientes determina el destino de las células T CD8⁺ agotadas

Las células T agotadas (TEX) en el cáncer y las infecciones virales crónicas sufren una remodelación metabólica y epigenética, lo que afecta sus capacidades protectoras. Sin embargo, el impacto del metabolismo de los nutrientes en las modificaciones epigenéticas que controlan la diferenciación de las TEX sigue sin estar claro. **Shixin Ma y colegas** demuestran que las células TEX cambiaron del metabolismo del acetato al metabolismo del citrato al regular negativamente la acetil-CoA sintetasa 2 (ACSS2) mientras se mantenía la actividad de la ATP-citrato liasa (ACLY). Este cambio metabólico aumentó la acetilación de histonas dependiente de citrato, mediada por interacciones de la histona acetiltransferasa KAT2A-ACLY, en los genes característicos de las TEX, mientras que redujo la acetilación de histonas dependiente de acetato, dependiente de los complejos p300-ACSS2, en los genes de células T efectoras y de memoria. La sobreexpresión nuclear de ACSS2 o la inhibición de ACLY impidieron la diferenciación de TEX y mejoraron las respuestas de las células T específicas del tumor. Estos hallazgos revelaron un código de histonas instruido por nutrientes que rige la diferenciación de las células T CD8⁺, con implicaciones para las terapias con células T basadas en el metabolismo y la epigenética.

Shixin Ma et al. Nutrient-driven histone code determines exhausted CD8⁺ T cell fates. Science, 12 Dec 2024, DOI: 10.1126/science.adj3020.

Base estructural de la trimetilación de H3K36 por SETD2 durante la transcripción de la cromatina

Durante la transcripción, la ARN polimerasa II atraviesa la cromatina, y las modificaciones postraduccionales, incluidas las metilaciones de histonas, marcan las regiones de transcripción activa. La trimetilación de la lisina 36 de la proteína histona H3 (H3K36me3), que se establece por la metiltransferasa de histonas SETD2, suprime la transcripción críptica, regula el empalme y sirve como sitio de unión para los factores de elongación de la transcripción. El mecanismo por el cual la maquinaria de transcripción coordina la deposición de H3K36me3 no se comprende bien. **Jonathan W. Markert, Jelly H. Soffers y Lucas Farnung** proporcionan estructuras de microscopía crioelectrónica de complejos de elongación de nucleosomas de ARN polimerasa II-DSIF-SPT6-PAF1c-TFIIS-IWS1-SETD2 de mamíferos, revelando que la maquinaria de transcripción regula la deposición de H3K36me3 por SETD2 en nucleosomas ascendentes y descendentes. SPT6 se une al dímero H2A-H2B expuesto durante la transcripción y el dominio similar a la muerte de SPT6 media una interacción con SETD2 unido a un nucleosoma de la ARN polimerasa II.

Jonathan W. Markert, Jelly H. Soffers y Lucas Farnung. Structural basis of H3K36 trimethylation by SETD2 during chromatin transcription. Science, 12 Dec 2024. DOI: 10.1126/science.adn6319

Un microARN es el gen efector de un locus evolutivo clásico

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

En los lepidópteros (mariposas y polillas), la región genómica alrededor de la corteza genética es un locus de “punto caliente”, implicado repetidamente en la generación de polimorfismos intraespecíficos del color de las alas melánicas a lo largo de 100 millones de años de evolución. Sin embargo, la identidad del gen efector que regula el color del ala melánica dentro de este locus sigue siendo

desconocido. Shen Tian y colegas demostraron que ninguno de los cuatro genes candidatos codificadores de proteínas dentro de este *locus*, incluido el de la corteza, actúa como efector principal. En cambio, un microARN (miARN), mir-193, actúa como el efector principal en tres linajes de mariposas profundamente divergentes y su función se conserva en *Drosophila*. En los lepidópteros, el mir-193 se deriva de un ARN primario no codificante gigantesco y largo, llamado *ivory*, y funciona reprimiendo directamente múltiples genes de pigmentación. Un miRNA puede impulsar instancias repetidas de evolución adaptativa en animales.

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

Los retrotransposones se cooptan para activar las células madre hematopoyéticas y la eritropoyesis

Los glóbulos rojos, o eritrocitos, se forman a través de la diferenciación de las células madre hematopoyéticas (CMH). Al observar dos situaciones de estrés eritropoyético causado por una mayor demanda de producción de glóbulos rojos, **Phan et al** descubrieron que las transcripciones de elementos genéticos conocidos como retrotransposones aumentaron en las CMH. El bloqueo de la transcripción inversa o la eliminación genética de la maquinaria celular utilizada para detectar y responder a los ácidos nucleicos en las CMH disminuyó el número de células sanguíneas en ratones preñados, pero no en ratones no preñados. Este trabajo sugiere que las transcripciones de retrotransposones utilizan estas moléculas inmunes innatas para promover la hematopoyesis y la eritropoyesis en situaciones de estrés en lugar de la homeostasis, y podrían existir mecanismos similares en los seres humanos.

En condiciones de estado estable en mamíferos adultos, las células madre hematopoyéticas (CMH) residen en un estado inactivo dentro de la médula ósea. Sin embargo, durante el estrés hematopoyético, las CMH se activan para aumentar la producción de células sanguíneas en los tejidos extramedulares, como el bazo. Por ejemplo, el volumen sanguíneo aumenta durante el embarazo, lo que requiere una mayor producción de glóbulos rojos para evitar la anemia materna. En consecuencia, las CMH y la eritropoyesis extramedular se activan durante el embarazo para mantener los recuentos de glóbulos rojos, aunque nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes es limitada.

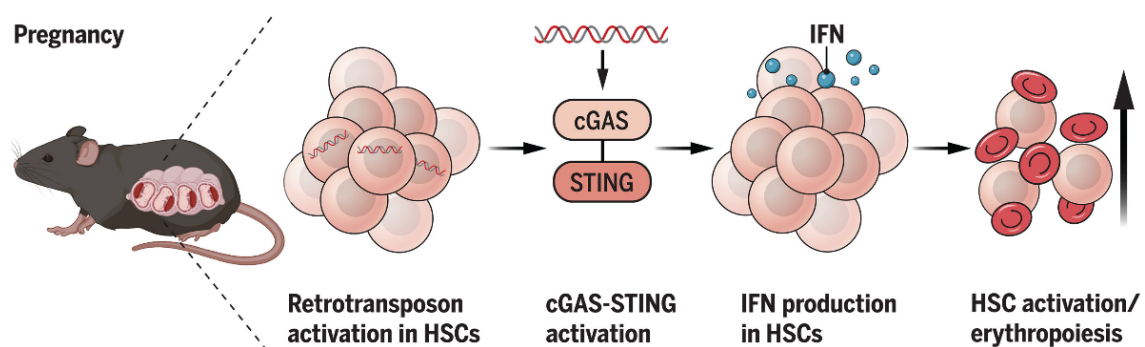
Julia Phan y colegas realizaron la secuenciación de ARN (ARN-seq) de CMH aisladas de ratones y humanos preñados y no preñados, así como de CMH después de sangrados seriados en ratones para identificar cambios en la expresión genética que regulan la activación de las CMH por estos estreses. Aunque es común descartar secuencias repetitivas durante el procesamiento de datos de secuenciación de ARN, optaron por no hacerlo. Las secuencias repetitivas incluyen retrotransposones, elementos de ADN de la línea germinal que codifican una enzima que realiza la transcripción inversa de las transcripciones de retrotransposones en ADN, que puede reinsertarse en otras ubicaciones del genoma. Dado que la re inserción puede mutar genes, la transcripción de retrotransposones se reprime en circunstancias normales. No obstante, el daño al ADN o los cambios en la estructura de la cromatina pueden promover la transcripción de retrotransposones. La transcripción inversa de retrotransposones conduce a la activación de vías inmunitarias innatas, incluidas la guanosina 3',5'-monofosfato cíclico-adenosina 5'-monofosfato sintasa (cGAS) y los genes estimuladores de interferón (IFN) (STING), que inducen la producción de IFN y cambios en la expresión de genes regulados por IFN. La deficiencia de cGAS o STING tiene poco o ningún efecto sobre las células madre hematopoyéticas o la hematopoyesis en circunstancias normales, lo que es coherente con la represión de retrotransposones en las células hematopoyéticas normales. En este estudio, probaron si los retrotransposones o cGAS-STING regulan los cambios en la función de las células madre hematopoyéticas o la hematopoyesis durante el embarazo.

Descubrieron que la transcripción de retrotransposones aumentó en las HSC de ratón, pero no en la mayoría de las demás células hematopoyéticas durante el embarazo y después de hemorragias seriadas. Para comprobar si esto contribuía a la activación de las HSC o a la eritropoyesis durante el embarazo, trataron a los ratones con inhibidores de la transcriptasa inversa, que evitarían la activación

de cGAS-STING por los retrotransposones. Los inhibidores de la transcriptasa inversa tuvieron poco efecto sobre la hematopoyesis en ratones no preñados, pero redujeron la división celular de las HSC y el número de HSC y progenitores eritroides en los bazo de los ratones preñados, así como los recuentos de glóbulos rojos. La deficiencia de STING o cGAS tuvo poco efecto sobre la hematopoyesis en ratones no preñados, pero redujo la división celular de las HSC y el número de HSC y progenitores eritroides en los bazo de los ratones preñados, así como los recuentos de glóbulos rojos.

La señalización cGAS-STING promueve la expresión de IFN, lo que conduce a cambios en la expresión génica regulada por IFN, y los IFN pueden promover la activación de las HSC. Las HSC de ratones preñados mostraron una mayor expresión de IFN y cambios en la expresión de genes regulados por IFN en comparación con las HSC de ratones no preñados, y estos cambios fueron bloqueados en gran medida por la deficiencia de STING. La deficiencia del receptor de IFN tipo 1 tuvo poco efecto en la hematopoyesis en ratones no preñados, pero redujo la cantidad de HSC y progenitores eritroides en los bazo de ratones preñados. En conjunto, estos datos sugieren que después de estreses eritropoyéticos, la transcripción de retrotransposones aumenta en las HSC, lo que lleva a la activación de cGAS-STING y la expresión de IFN, lo que aumenta la división celular de las HSC y la eritropoyesis. Para probar si esto ocurre en humanos, aislaron HSC de la sangre de hembras preñadas y no preñadas. Las HSC de la mayoría de los humanos también mostraron una mayor transcripción de retrotransposones durante el embarazo, así como cambios en la expresión de genes regulados por IFN. El uso de inhibidores de la transcriptasa inversa en humanos atenuó los cambios en los genes regulados por IFN y se asoció con el desarrollo de anemia durante el embarazo.

Estos datos sugieren que los retrotransposones han sido cooptados en ratones y humanos para activar las células madre hematopoyéticas y la eritropoyesis durante la respuesta al estrés hematopoyético. Esto puede ocurrir a través de la activación de la señalización cGAS-STING y la expresión génica regulada por IFN en las células madre hematopoyéticas, lo que aumenta la división celular de las células madre hematopoyéticas y la eritropoyesis esplénica. Esto puede ser necesario para evitar la anemia durante el embarazo en ratones y humanos. Esto proporciona una explicación de por qué los mamíferos, a diferencia de otras especies, no eliminaron los retrotransposones activos de sus genomas durante la evolución. Estos resultados, junto con los resultados de otros tejidos, plantean la cuestión de si los retrotransposones están ampliamente desreprimidos en las células madre y son necesarios para promover la regeneración tisular después de una lesión.



Julia Phan et al. Retrotransposons are co-opted to activate hematopoietic stem cells and erythropoiesis. Science, 24 Oct 2024, Vol 386, Issue 6722. DOI: [10.1126/science.adb6836](https://doi.org/10.1126/science.adb6836).



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

Las aferencias vagales hepáticas transmiten señales dependientes del reloj para regular la ingesta circadiana de alimentos

El control de la alimentación y el metabolismo depende de mecanismos reguladores y ritmos circadianos en múltiples tejidos. **Woodie et al** exploraron cómo las alteraciones en la función circadiana en el hígado de ratones se coordinan con el control cerebral de la conducta alimentaria. La alteración de la función circadiana en el hígado alteró la señalización a través del nervio vago aferente hepático e interrumpió la coordinación de los ritmos de alimentación y actividad en los ratones. El consumo de una dieta rica en grasas causó una alteración similar de los ritmos hepáticos y el control de la alimentación en los ratones, y evitar la retroalimentación del hígado cortando quirúrgicamente el nervio vago limitó el aumento de peso. Ajustar dicha comunicación y coordinación circadiana entre el hígado y el cerebro podría ofrecer estrategias para mejorar el control metabólico y prevenir la obesidad.

La desincronización circadiana inducida por el trabajo a turnos o el desfase horario es perjudicial para la salud metabólica, pero se desconoce cómo se transmiten las señales sincrónicas o desincronizadas entre los tejidos. Lauren N. Woodie y colegas informan que la disfunción del reloj molecular del hígado se envía al cerebro a través del nervio vago hepático aferente (HVAN), lo que conduce a patrones de ingesta de alimentos alterados que se corrigen mediante la ablación del HVAN. La vagotomía de la rama hepática también previene las alteraciones de la ingesta de alimentos inducidas por la alimentación con una dieta rica en grasas y reduce el aumento de peso corporal. Estos hallazgos revelan una señal de retroalimentación homeostática que depende de la comunicación entre el hígado y el cerebro para controlar los patrones de ingesta de alimentos circadianos. Esto identifica al nervio vago hepático como un objetivo terapéutico potencial para la obesidad en el contexto de la cronodisrupción.

Lauren N. Woodie et al. Hepatic vagal afferents convey clock-dependent signals to regulate circadian food intake. Science, 7 Nov 2024, Vol 386, Issue 6722, pp. 673-677.

DOI: [10.1126/science.adn2786](https://doi.org/10.1126/science.adn2786)

Identificación de interacciones entre células presentadoras de antígenos y células T que impulsan las respuestas inmunitarias a los alimentos

El sistema inmunitario intestinal debe tolerar de forma concomitante los alimentos y los comensales y protegerse contra los patógenos. Las células presentadoras de antígenos (APC) orquestan estas respuestas inmunitarias presentando antígenos lumbinales a las células T CD4⁺ e induciendo su diferenciación en subconjuntos reguladores (pTreg) o inflamatorios (Th). **Maria C. C. Canesso y colegas** usaron un método de etiquetado de proximidad (LIPSTIC) para identificar las APC que presentaron antígenos dietarios en condiciones de tolerancia e inflamación y comprender los mecanismos celulares por los cuales se induce la tolerancia a los alimentos y puede verse alterada por la infección. Las infecciones por helmintos alteraron la inducción de tolerancia proporcionalmente a la reducción en la relación entre las APC tolerogénicas, incluidas las células dendríticas migratorias (cDC1) y las APC Rorγt⁺, y las APC inflamatorias, que eran principalmente cDC2. Estas cDC2 inflamatorias expandidas por la infección por helmintos no presentaron antígenos dietarios, evitando así las respuestas Th2 específicas de la dieta.

Maria C. C. Canesso et al. Identification of antigen-presenting cell-T cell interactions driving immune responses to food. Science, 19 Dec 2024. DOI: [10.1126/science.ado5088](https://doi.org/10.1126/science.ado5088)

Una base genética bacteriana conservada para la especificidad del huésped comensal

Los organismos benignos que constituyen una microbiota tienen mecanismos para reconociendo un huésped apropiado. Aunque la búsqueda de nichos se entiende mejor en el caso de los patógenos que en el de los comensales cotidianos, **Gutiérrez-García et al** buscaron señales de islas de “simbiosis” en el microbioma del intestino de la mosca de la fruta. Los autores utilizaron imágenes en vivo para rastrear la especificidad de la localización del nicho de la bacteria comensal *Lactiplantibacillus plantarum* en el intestino anterior de la mosca durante el pasaje *in vitro*. Identificaron un plásmido lineal con un grupo de genes al que denominan isla de colonización que contenía muchos marcos de lectura abiertos para adhesinas de proteínas repetidas ricas en serina y genes auxiliares. Las islas de colonización parecen estar ampliamente conservadas entre las bacterias intestinales Firmicute e indican un mecanismo común para el reconocimiento de nichos.

Los animales adquieren selectivamente bacterias intestinales simbióticas específicas de sus entornos que ayudan a la aptitud del huésped. Para colonizar, un simbiote debe localizar su nicho y mantener el crecimiento dentro del intestino. Las adhesinas son proteínas de la superficie celular bacteriana que facilitan la adhesión a los tejidos del huésped y, a menudo, son factores de virulencia para los patógenos oportunistas. Sin embargo, las adhesiones suelen ser transitorias e inespecíficas, y se requieren mecanismos adicionales para mantener la infección. En este trabajo, Gutiérrez-García y colegas utilizaron imágenes en vivo de individuos células bacterianas simbióticas que colonizan el intestino de una *Drosophila melanogaster* viva para demostrar que *Lactiplantibacillus plantarum* reconoce específicamente el intestino anterior de la mosca de la fruta como un nicho físico distinto. *L. plantarum* se establece de manera estable dentro de su nicho a través de adhesinas específicas del huésped codificadas por genes transportados en una isla de colonización. Los dominios de unión de adhesina se conservan en todos los Lactobacillales, y la isla también codifica un sistema de secreción ampliamente conservado entre las bacterias comensales y patógenas.

Karina Gutiérrez-García et al. A conserved bacterial genetic basis for commensal-host specificity. *Science*, 5 Dec 2024, Vol 386, Issue 6726, pp. 1117-1122. DOI: [10.1126/science.adp7748](https://doi.org/10.1126/science.adp7748)

Enfoques genéticos químicos para analizar los mecanismos de la microbiota en la salud y la enfermedad

Los microbios que viven alrededor y dentro de los seres humanos influyen en nuestra salud a través de interacciones con nuestra dieta, sistema inmunológico y otros microbios. Determinar los mecanismos químicos y biológicos de estos procesos ha sido un desafío abordado mediante herramientas de genética, bioquímica y biología química. **Yang et al** han revisado los avances recientes en la comprensión de cómo funciona la microbiota, en particular describiendo herramientas y enfoques conceptuales. Los estudios mecanicistas pueden sentar las bases para el desarrollo de terapias y ayudar a expandir nuestra comprensión de la rica red de interacciones entre el huésped y el microbio esencial para la salud.

La composición de la microbiota en animales y humanos es compleja y se correlaciona con su salud, enfermedad y terapia. Sin embargo, los mecanismos por los cuales especies y moléculas específicas de microbiota ejercen su función sobre otros microbios y vías del huésped no se comprenden bien.

Para abordar los desafíos y las oportunidades que presenta la microbiota, los biólogos y químicos han reutilizado los enfoques clásicos y desarrollado herramientas innovadoras para analizar los mecanismos de especies, vías y moléculas específicas de la microbiota asociadas con la salud, la enfermedad y la terapia. Estos enfoques se pueden clasificar en general como “microbiología química directa”, que comienza con especies de microbiota activas y utiliza enfoques genéticos y/o bioquímicos para identificar y caracterizar mecánicamente las vías o moléculas activas, o “microbiología química inversa”, que comienza con vías o moléculas candidatas de la microbiota y utiliza enfoques genéticos y/o bioquímicos para identificar y caracterizar mecánicamente las especies

de microbiota activas. Los ejemplos de microbiología química directa incluyen (i) genómica comparativa guiada por la actividad de especies o cepas de microbiota activas e inactivas; (ii) fraccionamiento bioquímico guiado por la actividad de especies o cepas de microbiota activas e inactivas; y (iii) cribado de alto rendimiento de diversas especies o colecciones de cepas de microbiota. Alternativamente, la microbiología química inversa incluye (i) genómica comparativa guiada por homología de especies o cepas de microbiota activas e inactivas; (ii) cribado de alto rendimiento de ADN metagenómico de la microbiota y colecciones de metabolitos; (iii) sondas basadas en mecanismos de enzimas e inhibidores de la microbiota; y (iv) sondas químicas de metabolitos de la microbiota para proteómica, genómica e imágenes.

Elucidar las funciones y los mecanismos de las diversas especies de microbiota asociadas con la salud, la enfermedad y la terapia será importante, apasionante y desafiante durante las próximas décadas. El descubrimiento y la caracterización de especies, moléculas y mecanismos específicos de la microbiota ya ha comenzado a afectar la salud y la enfermedad. Por ejemplo, se están desarrollando biomarcadores basados en la microbiota más específicos para predecir la progresión de la enfermedad y las respuestas a la terapia. Además, se están realizando ensayos clínicos para explorar la utilidad del trasplante de microbiota fecal más allá de las infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* para otras enfermedades y terapias. Con un conocimiento más mecanicista, también se están desarrollando mejores intervenciones dietéticas, prebióticas y probióticas basadas en la microbiota para estudios de prevención y tratamiento. Finalmente, la identificación de moléculas activas específicas de la microbiota también brinda nuevas oportunidades para la ingeniería de productos bioterapéuticos vivos, así como para el diseño de productos biológicos y moléculas pequeñas basados en la microbiota que se dirijan a las mismas vías. Por lo tanto, el desarrollo y la integración continuos de enfoques robustos e innovadores basados en la biología química con una genética microbiana mejorada y consorcios de microbiota definidos en modelos animales serán cruciales para analizar y aprovechar los mecanismos de la microbiota en la salud, la enfermedad y la terapia.

Xinglin Yang and Howard C. Hang. Chemical genetic approaches to dissect microbiota mechanisms in health and disease. Science, 15 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723.

DOI: [10.1126/science.ad08548](https://doi.org/10.1126/science.ad08548)



Miscelánea Médica

El sistema inmune de la piel

La piel tiene su propio sistema inmunológico. El hallazgo podría conducir al desarrollo de vacunas sin agujas. La piel, que antes se creía que era una barrera principalmente pasiva, puede producir sus propios anticuerpos que combaten las infecciones, según informan un par de estudios en *Nature*.

Aunque los científicos ya habían visto respuestas inmunitarias en la piel durante las infecciones, encontrar reacciones similares en la piel sana es “una sorpresa”, dice Daniel Kaplan, dermatólogo e inmunólogo de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania. “La idea de un sistema inmunológico semiautónomo en un tejido periférico es muy emocionante”.

El sistema inmunológico tiene que combatir los patógenos dañinos sin atacar a los microorganismos útiles que habitan en el cuerpo. Investigaciones anteriores mostraron que la piel de ratones adultos que habían sido criados sin microbios podía ser colonizada por *Staphylococcus epidermidis*, una bacteria común e inofensiva que se encuentra en la piel humana. Esta colonización a largo plazo desencadenó la producción de células inmunitarias específicas, llamadas células T, que ayudaron a fortalecer la inmunidad local.

“El siguiente y tal vez principal capítulo de esta saga es que la respuesta a este colonizador cutáneo ubicuo es mucho más potente de lo que habíamos pensado”, afirma **Michael Fischbach**, microbiólogo de la Universidad de Stanford en California, que fue coautor de los dos últimos estudios. “Cuando el sistema inmunitario ve una bacteria amigable, uno pensaría que simplemente haría un gesto amistoso con la mano y se iría en la otra dirección, pero eso no es en absoluto lo que sucede”, afirma.

En experimentos con ratones, la inmunóloga de las mucosas **Inta Gribonika** del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en Bethesda, Maryland, **y sus colegas** descubrieron que *S. epidermidis* desencadena la activación de las células B, las células inmunitarias necesarias para producir anticuerpos. A continuación, la piel produjo anticuerpos contra *S. epidermidis*; estos persistieron durante al menos 200 días y pudieron formarse sin exposición previa a otros microbios. La piel fue capaz de generar esta respuesta inmunitaria incluso cuando los ganglios linfáticos (los centros inmunitarios que ayudan a activar las células inmunitarias) estaban desactivados. La presencia de *S. epidermidis* también indujo la formación de estructuras inmunitarias especializadas en la piel que atraen a las células T y B, lo que estimula la producción de anticuerpos.

Las vacunas funcionan enseñando al sistema inmunitario (que incluye las células T y B, junto con los anticuerpos) a reconocer y recordar un patógeno, de modo que el cuerpo pueda responder rápidamente si se expone nuevamente a él. Basándose en esta idea, el equipo exploró si podían redirigir la respuesta inmunitaria desencadenada por la inofensiva *S. epidermidis* a los patógenos objetivo, para desarrollar un nuevo tipo de vacuna.

En un segundo estudio, Fischbach y su equipo demostraron que *S. epidermidis* desencadena una respuesta de anticuerpos similar a la observada en las vacunas convencionales. Al modificar la *S. epidermidis* para que mostrara proteínas extrañas (como parte de la toxina del tétanos) en su superficie, los investigadores pudieron inducir respuestas inmunitarias en el torrente sanguíneo de los ratones y en las membranas mucosas, como el revestimiento de la nariz. Estas respuestas protegieron a los animales cuando se les administró una dosis letal de la toxina. El trabajo de Fischbach es parte de un creciente interés en el desarrollo de vacunas que induzcan anticuerpos en las áreas mucosas. Este tipo de protección podría ayudar a detener las infecciones respiratorias o de otro tipo antes de que comiencen y reducir la propagación de la enfermedad. Otra ventaja sobre las vacunas convencionales es que la *S. epidermidis* modificada podría agregarse a una crema y simplemente aplicarse sobre la piel. Una vacuna de este tipo, dice Fischbach, sería barata de producir y fácil de distribuir. Además, no tendría que ser administrada por un trabajador de la salud, lo que la hace especialmente útil en regiones del mundo con servicios insuficientes.

La idea de utilizar la respuesta inmunitaria de la *S. epidermidis* en la piel para desarrollar terapias “es realmente una posibilidad”, afirma Thomas Kupper, un inmunólogo de la piel de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. “Es una aplicación supercreativa de estos hallazgos”.

Pero Kupper añade que todavía no está claro si la respuesta de la piel a la *S. epidermidis* es tan fuerte en las personas como en los ratones. Fischbach señala que los primeros datos sugieren que las personas sanas tienen altos niveles de anticuerpos contra la *S. epidermidis*. Pero antes de que este enfoque pueda utilizarse en personas, primero debe demostrarse que es seguro y eficaz en primates no humanos y en humanos, siguiendo el proceso habitual para el desarrollo de medicamentos.



Giorgia Guglielmi. *Nature* 13 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04068-9>.

Gribonika, I. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08376-y> (2024).

Bousbaine, D. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08489-4> (2024).

Ferroptosis: peligros y promesas

Los descubrimientos recientes relacionados con la muerte celular y el metabolismo están comenzando a dilucidar los mecanismos involucrados en enfermedades intratables. La ferroptosis es una forma de muerte celular provocada por el daño dependiente del hierro a los lípidos, los componentes básicos de las membranas celulares. En concreto, los lípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados sufren una oxidación rápida, lo que provoca daños en las membranas. Si no se eliminan mediante mecanismos de reparación intracelular, como la enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4), las altas concentraciones de lípidos oxidados pueden provocar la rotura de la membrana y, en última instancia, la muerte celular. La ferroptosis está regulada por múltiples procesos celulares, entre ellos la regulación del hierro, el metabolismo lipídico y los sistemas de defensa antioxidante. Se la ha relacionado con una variedad de patologías, como la neurodegeneración, el cáncer y las lesiones orgánicas. Estas y otras afecciones que presentan características de ferroptosis (como la acumulación de hierro, el aumento de las especies reactivas de oxígeno y la oxidación de lípidos) pueden ser susceptibles de tratamientos moduladores de la ferroptosis, según señalan **Ashley R. Brown, Tal Hirschhorn y Brent R. Stockwell**.

Ashley R. Brown, Tal Hirschhorn, and Brent R. Stockwell. *Ferroptosis—disease perils and therapeutic promise. Mechanisms of iron-dependent cell death reveal potential new targets for disease treatment. Science*, 21 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724, pp. 848-849. DOI: [10.1126/science.adn7030](https://doi.org/10.1126/science.adn7030)

El dilema de la cloramina: Un misterio de décadas sobre la desinfección del agua potable termina con una sorpresa potencialmente tóxica

La desinfección química de los suministros públicos de agua es uno de los mayores logros de salud pública del siglo XX. En los países industrializados, las enfermedades graves transmitidas por el agua, que antes eran una forma común de morir, ahora son poco frecuentes. Las cloraminas inorgánicas (principalmente NH_2Cl y NHCl_2) son desinfectantes a base de cloro que se utilizan ampliamente en los EE. UU. para desinfectar el agua. Este grupo de compuestos químicos tiene una capacidad de desinfección más débil que el cloro, pero produce concentraciones más bajas de subproductos de desinfección halogenados nocivos. Sin embargo, las cloraminas, a diferencia del cloro, se descomponen espontáneamente en escalas de tiempo relevantes para los sistemas de distribución de agua. Durante décadas, uno de los productos de descomposición de la cloramina permaneció sin caracterizar, simplemente se lo denominó un “producto no identificado” que había eludido los mejores esfuerzos de los químicos hasta ahora. **Fairey et al** informan que el misterioso producto de la descomposición de la cloramina es el anión cloronitramida, un compuesto sorprendentemente estable y potencialmente tóxico.

El anión cloronitramida es un producto de descomposición de las cloraminas inorgánicas. El agua potable municipal en los EE. UU. a menudo se trata con cloraminas para prevenir el crecimiento de microorganismos nocivos, pero estas moléculas también pueden reaccionar con compuestos orgánicos e inorgánicos disueltos para formar subproductos de desinfección que son potencialmente tóxicos. Fairey et al estudiaron un producto previamente conocido pero no caracterizado de la descomposición de mono y dicloramina y lo identificaron como el anión cloronitroamida. Este anión se detectó en 40 muestras de agua potable de 10 sistemas de agua potable de EE. UU. que usaban cloraminas, pero no de agua ultrapura o agua potable tratada sin desinfectantes a base de cloro. Aunque actualmente no se conoce la toxicidad, la prevalencia de este subproducto y su similitud con otras moléculas tóxicas es preocupante.

Las cloraminas inorgánicas son desinfectantes de agua potable de uso común destinados a proteger la salud pública y frenar la formación regulada de subproductos de desinfección. Sin embargo, las cloraminas inorgánicas en sí mismas producen subproductos que están mal caracterizados. El anión cloronitramida (Cl-N-NO_2^-) es un producto final no identificado previamente de la descomposición de cloramina inorgánica. El análisis de aguas potables cloraminadas de EE. UU. encontró Cl-N-NO_2^- en todas las muestras analizadas, con una concentración media de 23 microgramos por litro y un primer y tercer cuartil de 1.3 y 92 microgramos por litro, respectivamente. El Cl-N-NO_2^- justifica estudios de aparición y toxicidad en sistemas de agua cloraminada que abastecen a más de 113 millones de personas solo en EE. UU.

Daniel L. McCurry. The chloramine dilemma. Science, 21 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724, pp. 851-852. DOI: [10.1126/science.adt8921](https://doi.org/10.1126/science.adt8921).

Julian L. Fairey et al. Chloronitramide anion is a decomposition product of inorganic chloramines. Science, 21 Nov 2024, Vol 386, Issue 6724, pp. 882-887. DOI: [10.1126/science.adk6749](https://doi.org/10.1126/science.adk6749)

Un interruptor metabólico de glutamina favorece la eritropoyesis

Se cree que un cuerpo humano sano produce millones de glóbulos rojos por segundo. Para comprender mejor cómo las células eritropoyéticas logran esta hazaña, **Lyu et al** caracterizaron los perfiles transcripcionales y metabólicos de las células precursoras eritroides de la médula ósea de ratón. Las células mostraron una mayor producción de la enzima glutamina sintetasa. La síntesis bioquímica del hemo para producir hemoglobina provoca la acumulación de amonio, lo que causa estrés oxidativo. Los autores proponen que la mayor actividad de la glutamina sintetasa ayuda a consumir el exceso de amonio y previene el daño celular. La pérdida de glutamina sintetasa en ratones provocó cambios metabólicos similares a los de los eritrocitos de ratones con beta-talasemia, un trastorno sanguíneo que causa anemia. La eritropoyesis defectuosa en la beta-talasemia se mejoró con antioxidantes o la expresión de la glutamina sintetasa.

El desarrollo y la especialización de los tejidos de los mamíferos requieren un control exquisito de los programas metabólicos. La eritropoyesis, la formación de glóbulos rojos, plantea desafíos metabólicos distintivos, ya que las células madre hematopoyéticas multipotentes experimentan compromiso de linaje, diferenciación y maduración hasta convertirse en células altamente especializadas que carecen de la mayoría de los orgánulos, incluidas las mitocondrias, y están repletas de hemoglobina para el transporte de oxígeno. Las deficiencias genéticas en numerosas enzimas metabólicas causan trastornos de los glóbulos rojos, mientras que otras enfermedades hereditarias comunes, como la β -talasemia, presentan anomalías metabólicas específicas. Sin embargo, nuestra comprensión de los procesos metabólicos que sustentan la eritropoyesis y su potencial para modular la fisiopatología de la enfermedad sigue siendo incompleta.

La eritropoyesis progresa desde las células madre hematopoyéticas autorrenovables hasta las células eritroides de unidad formadora de brotes (BFU-Es) y las células eritroides de unidad formadora de colonias (CFU-Es), seguidas de la maduración mediante la generación de proeritroblastos (ProEs), eritroblastos basófilos (BasoEs), eritroblastos policromáticos (PolyEs), eritroblastos ortocromáticos (OrthoEs), reticulocitos (Retic) y glóbulos rojos maduros. Junhua Lyu y colegas razonaron que un perfil exhaustivo de la expresión génica y los cambios metabólicos en precursores de glóbulos rojos definidos de ratones y humanos sanos y β -talasémicos revelaría vías metabólicas como reguladores esenciales de la eritropoyesis. Estos hallazgos podrían tener implicaciones para el desarrollo de estrategias dirigidas al metabolismo para controlar los trastornos de los glóbulos rojos.

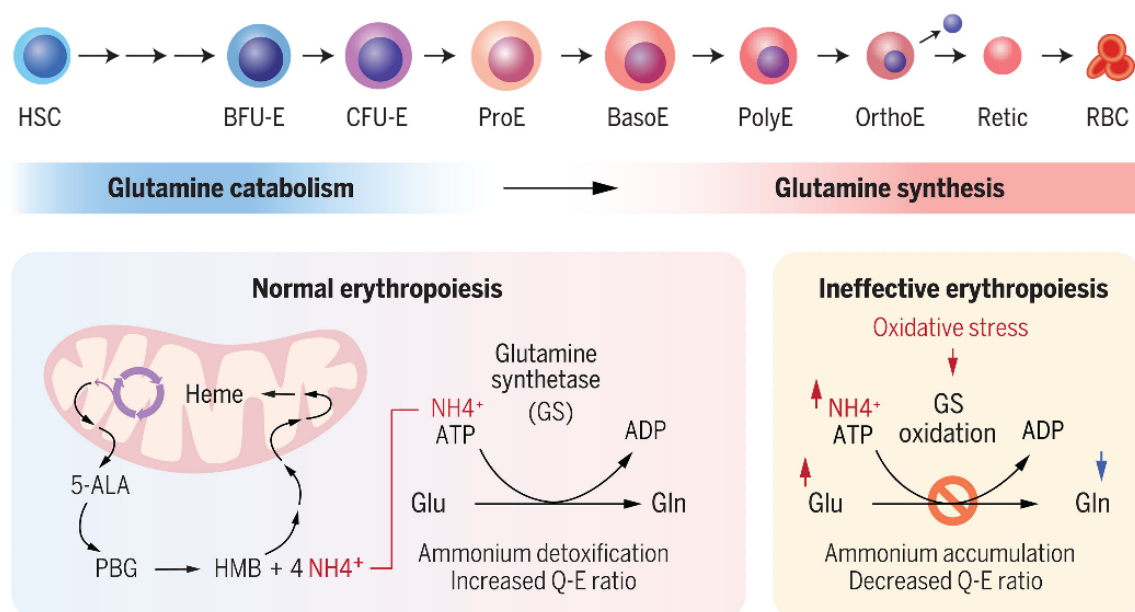
Los autores descubrieron cambios metabólicos generalizados, incluido un cambio metabólico destacado del catabolismo de glutamina a la síntesis durante la maduración eritroide. La glutamina sintetasa (GS), codificada por *Glul*, se induce durante la eritropoyesis, mientras que los genes que codifican las enzimas metabólicas responsables del catabolismo de la glutamina se silencian progresivamente. En consecuencia, la abundancia de glutamina aumenta progresivamente, mientras que la abundancia de glutamato disminuye, lo que da como resultado mayores proporciones de glutamina a glutamato (Q-E) en las células eritroides en etapa tardía.

La GS, uno de los genes funcionales más antiguos, convierte el glutamato y el amonio en glutamina. La inactivación de la GS en los precursores eritroides de ratón provocó la acumulación de amonio y estrés oxidativo, lo que llevó a una maduración eritroide defectuosa y una recuperación tardía de la anemia. El perfil metabolómico de las células eritroides β -talasémicas reveló alteraciones profundas en el metabolismo intracelular. Específicamente, los eritrocitos β -talasémicos exhiben una mayor abundancia de glutamato y proporciones Q-E reducidas, en consonancia con una actividad de GS deteriorada y una síntesis defectuosa de glutamina.

Para favorecer la producción de hemoglobina durante la eritropoyesis, la síntesis del hemo se regula de forma masiva. En un paso intermedio de este proceso, la porfobilinógeno desaminasa, también conocida como hidroximetilbilano sintasa, cataliza la conversión de porfobilinógeno (PBG) en hidroximetilbilano (HMB), lo que libera cuatro moléculas de amonio. En experimentos de rastreo de isótopos, la síntesis de glutamina catalizada por GS asimila y desintoxica el amonio generado a partir de la biosíntesis del hemo. En las células eritroides β -talasémicas, la actividad de GS se ve afectada

por la oxidación de proteínas, lo que conduce a la acumulación de glutamato y amonio. El aumento de la actividad de GS alivió los defectos metabólicos y patológicos asociados a la β -talasemia. Además, el tratamiento de ratones y pacientes β -talasémicos con el agente terapéutico luspatercept mejoró la eritropoyesis ineficaz con una menor abundancia de glutamato y un aumento de las relaciones Q-E en plasma, lo que sugiere que las mejoras clínicas en la eritropoyesis están asociadas con un mejor metabolismo de la glutamina. Estos resultados también establecen la relación Q-E como un posible biomarcador metabólico para la eritropoyesis normal y patológica.

Los autores descubrieron un cambio del catabolismo de la glutamina a la síntesis que es esencial para la eritropoyesis. Proponen que la necesidad de asimilar y desintoxicar el amonio de la biosíntesis del hemo y otros procesos metabólicos condujo a la activación selectiva de la síntesis de glutamina como una adaptación metabólica especializada para generar eritrocitos. En la β -talasemia, el estrés oxidativo causa una actividad alterada de la GS y la acumulación de glutamato y amonio, mientras que la mejora de la actividad de la GS alivia estos defectos metabólicos y patológicos. Estos hallazgos identifican una adaptación metabólica especializada y evolutivamente conservada que podría aprovecharse para mitigar trastornos comunes de los glóbulos rojos.



Junhua Lyu et al. A glutamine metabolic switch supports erythropoiesis. *Science*, 15 Nov 2024, Vol 386, Issue 6723. DOI: 10.1126/science.adh9215

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica es una enfermedad fibroinflamatoria progresiva causada principalmente por una interacción compleja de factores de riesgo ambientales y genéticos. Puede provocar insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, dolor crónico, reducción de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas típicos y múltiples manifestaciones morfológicas del páncreas, incluyendo cálculos y estenosis del conducto pancreático, calcificaciones parenquimatosas y pseudoquistes. El manejo de la pancreatitis crónica consiste en la prevención y el tratamiento de las complicaciones, lo que requiere un enfoque multidisciplinario centrado en las modificaciones del estilo de vida, la insuficiencia exocrina, el estado nutricional, la salud ósea, la insuficiencia endocrina, el manejo del dolor y la atención psicológica. Para optimizar los resultados clínicos, **Naomi Thierens y colegas** indican la detección de complicaciones y la evaluación de la eficacia del tratamiento en todos los pacientes con pancreatitis crónica.

Naomi DE Thierens et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*, Volume 404, Issue 10471, p2605-2618, December 21, 2024

Guselkumab en pacientes con colitis ulcerosa

La inhibición de la interleucina-23 es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Guselkumab es un inhibidor de la subunidad p19 de la IgG1 humana de doble acción que neutraliza potentemente la interleucina-23 y puede unirse a CD64. El objetivo de **David T Rubin y colegas** fue evaluar la eficacia y la seguridad de guselkumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa.

Las poblaciones primarias de estos dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (inducción y mantenimiento de fase 3 QUASAR) incluyeron adultos aleatorizados y tratados con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo modificada inicial de inducción de 5 a 9) con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional o avanzada para la colitis ulcerosa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (3:2) para recibir guselkumab 200 mg administrado por vía intravenosa o placebo en las semanas 0, 4 y 8 (estudio de inducción de fase 3). Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente utilizando tecnología de respuesta interactiva basada en la web. Los pacientes con respuesta clínica 12 semanas después de la inducción con guselkumab administrado por vía intravenosa (de los estudios de inducción de fase 2b y fase 3 de QUASAR) fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) en la semana de mantenimiento 0 a recibir guselkumab 200 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas o 100 mg cada 8 semanas o placebo durante 44 semanas (mantenimiento). Los criterios de valoración primarios fueron la remisión clínica en la semana de inducción 12 y la semana de mantenimiento 44. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04033445.

La población primaria del estudio de inducción incluyó a 701 pacientes (guselkumab 200 mg administrado por vía intravenosa 60% [421 pacientes]; placebo 40% [280 pacientes]). La población primaria del estudio de mantenimiento incluyó 568 pacientes que respondieron a la inducción de guselkumab y fueron asignados aleatoriamente para recibir guselkumab 200 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas (190 [33%] pacientes) o 100 mg cada 8 semanas (188 [33%] pacientes) o placebo (190 [33%] pacientes que abandonaron el tratamiento con guselkumab). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con guselkumab administrado por vía intravenosa tuvo remisión clínica en la semana de inducción 12 (23% [95 de 421 pacientes]) que los pacientes tratados con placebo (8% [22 de 280 pacientes]; diferencia ajustada entre tratamientos 15%, IC del 95% 10-20; $p < 0.0001$). La remisión clínica en la semana de mantenimiento 44 se logró en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con guselkumab 200 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas (50% [95 de 190 pacientes]; diferencia de tratamiento ajustada 30%, IC del 95% 21-38; $p < 0.0001$) y 100 mg cada 8 semanas (45% [85 de 188 pacientes]; diferencia de tratamiento ajustada 25%, 16-34; $p < 0.0001$) que con placebo (19% [36 de 190 pacientes]). El perfil de seguridad general fue favorable y consistente con el de guselkumab en las indicaciones aprobadas. En el estudio de inducción, el 49% de los pacientes de ambos grupos (208 de 421 pacientes tratados con guselkumab y 138 de 280 pacientes tratados con placebo) notificaron eventos adversos; el 3% (12 de 421) de los pacientes tratados con guselkumab y el 7% (20 de 280) de los pacientes tratados con placebo notificaron eventos adversos graves; el 2% (siete de 421) de los pacientes tratados con guselkumab y el 4% (11 de 280) de los pacientes tratados con placebo notificaron eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. En el estudio de mantenimiento, las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos, y los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en todos los grupos fueron colitis ulcerosa, COVID-19 y artralgia. No se notificaron casos de tuberculosis activa, anafilaxia, enfermedad del suero ni trastornos hepáticos clínicamente importantes en ninguno de los estudios. Guselkumab resultó eficaz y seguro como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Financiación: Janssen Research and Development.

David T Rubin et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. Lancet, December 17, 2024.

Mirikizumab en pacientes con enfermedad de Crohn

El mirikizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la IL-23p19, es eficaz en la colitis ulcerosa de moderada a grave. El objetivo de Marc Ferrante y colegas era evaluar la eficacia y la seguridad del mirikizumab en pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

VIVID-1 fue un estudio global de fase 3, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado con placebo y con control activo, de tratamiento continuo. El estudio incluyó a pacientes adultos en 324 sitios (hospitales o centros médicos, consultorios clínicos y sitios de investigación clínica) en 33 países de Europa, Asia, América del Norte, América Central, América del Sur y Australia. Los pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave y respuesta inadecuada previa, pérdida de respuesta o intolerancia a una o más terapias biológicas aprobadas o terapias convencionales fueron asignados aleatoriamente 6:3:2 para recibir mirikizumab 900 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 4 y 8, luego 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas desde las semanas 12 a 52; ustekinumab aproximadamente 6 mg/kg por vía intravenosa en la semana 0, luego 90 mg por vía subcutánea cada 8 semanas desde las semanas 8 a 52; o placebo. Los criterios de valoración coprimarios que evaluaron la superioridad de mirikizumab sobre placebo fueron criterios de valoración compuestos: resultado informado por el paciente (PRO), respuesta clínica en la semana 12 y respuesta endoscópica en la semana 52 (respuesta endoscópica-compuesta), y respuesta clínica PRO en la semana 12 y remisión clínica del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) en la semana 52 (remisión clínica del CDAI-compuesta). Se calcularon las diferencias de riesgo ajustadas y la comparación se realizó mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Se utilizó la imputación de no respondedores. VIVID-1 se registró en ClinicalTrials.gov, NCT03926130, y ahora está completo.

Entre el 23 de julio de 2019 y el 23 de agosto de 2023, 1150 pacientes fueron asignados aleatoriamente y recibieron el tratamiento del estudio (población de seguridad). Se incluyeron 1065 pacientes en la población de eficacia y recibieron mirikizumab (n = 579), ustekinumab (n = 287) o placebo (n = 199). Se cumplieron ambos criterios de valoración coprimarios: se alcanzó la respuesta endoscópica compuesta en 220 (38.0%) de 579 pacientes con mirikizumab frente a 18 (9.0%) de 199 con placebo (IC del 99.5%: 20.6-36.8; p < 0.0001); se alcanzó la remisión clínica compuesta del CDAI en 263 (45.4%) de 579 pacientes con mirikizumab frente a 39 (19.6%) de 199 pacientes con placebo (IC del 99.5%: 15.9-35.6; p < 0.0001). Las tasas de incidencia de eventos adversos generales y discontinuaciones en pacientes tratados con mirikizumab fueron menores en comparación con placebo. El evento adverso más común en los tres grupos fue COVID-19. Se notificaron eventos adversos graves en 65 (10.3%) de 630 pacientes con mirikizumab, 33 (10.7%) de 309 pacientes con ustekinumab y 36 (17.1%) de 211 pacientes con placebo. Hubo tres muertes durante VIVID-1, una en el grupo de ustekinumab y dos en el grupo de placebo, incluida una en un paciente que no respondió al placebo y que cambió a mirikizumab después de la semana 12. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el fármaco del estudio. La seguridad de mirikizumab en la enfermedad de Crohn fue consistente con su perfil favorable conocido.

Mirikizumab fue seguro y eficaz como tratamiento de inducción y mantenimiento para pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que tenían intolerancia, respuesta inadecuada o pérdida de respuesta a la terapia estándar.

Financiación: Eli Lilly and Company.

Marc Ferrante et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. Lancet, Volume 404, Issue 10470p2423-2436, December 14, 2024.

Progreso hacia metas globales de nutrición de 2030 y pronósticos hasta 2050

Las seis metas globales de nutrición (GNT) están relacionadas con el bajo peso al nacer, la lactancia materna exclusiva, el crecimiento infantil (es decir, emaciación, retraso del crecimiento y sobrepeso) y la anemia. En 2012, la Asamblea Mundial de la Salud eligió como indicador clave de la salud materna e infantil las tasas de mortalidad materna e infantil entre las mujeres en edad reproductiva, pero aún no se ha elaborado un informe exhaustivo sobre los avances logrados durante el período 2012-2021. El objetivo del estudio liderado por Michael Benjamin Arndt fue evaluar los niveles, las tendencias y los avances observados y esperados en la prevalencia y la carga atribuible de 2012 a 2021, con proyecciones de prevalencia hasta 2050, en 204 países y territorios.

Se estimó la prevalencia y la carga atribuible de cada indicador objetivo por grupo de edad, sexo y año en 204 países y territorios entre 2012 y 2021 en el estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021, la evaluación más completa de las causas de muerte, discapacidad y factores de riesgo hasta la fecha. El desempeño relativo específico de cada país hasta la fecha se evaluó con un modelo de metarregresión bayesiano que compara la prevalencia con los valores esperados según el índice sociodemográfico (IDS), un indicador compuesto del estado de desarrollo de la sociedad. El progreso de la meta se pronosticó desde 2021 hasta 2050 modelando las tendencias pasadas con metarregresión utilizando una combinación de cantidades clave y luego extrapolando las proyecciones futuras de esas cantidades.

En 2021, algunos países ya habían cumplido algunas de las metas de desarrollo de la niñez: cinco para la lactancia materna exclusiva, cuatro para el retraso del crecimiento, 96 para la emaciación infantil y tres para el sobrepeso infantil, y ninguno cumplió la meta para el bajo peso al nacer o la anemia en mujeres en edad reproductiva. Desde 2012, las tasas de cambio anualizadas (ARC) en la prevalencia del sobrepeso infantil aumentaron en 201 países y territorios y la ARC en la prevalencia de la anemia en mujeres en edad reproductiva disminuyó considerablemente en 26 países. Entre 2012 y 2021, el IDS estuvo fuertemente asociado con la prevalencia de indicadores, aparte de la lactancia materna exclusiva. Muchos países del África subsahariana tuvieron una disminución en la prevalencia de múltiples indicadores que fue más rápida de lo esperado sobre la base del IDS (las diferencias entre los ARC observados y esperados para el retraso del crecimiento y la emaciación infantil fueron de -0.5% y -1.3%, respectivamente). El ARC en la carga atribuible de bajo peso al nacer, retraso del crecimiento y emaciación infantiles disminuyó más rápido que el ARC de la prevalencia para cada uno en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios. En 2030, proyectamos que 94 países cumplirán una de las seis metas, 21 países cumplirán dos metas y 89 países no cumplirán ninguna. Proyectamos que siete países cumplirán la meta de lactancia materna exclusiva, 28 de retraso del crecimiento infantil y 101 de emaciación infantil, y ningún país cumplirá las metas de bajo peso al nacer, sobrepeso infantil y anemia. En 2050, proyectamos que siete países adicionales cumplirán la meta de lactancia materna exclusiva, cinco de bajo peso al nacer, 96 de retraso del crecimiento infantil, nueve de emaciación infantil y uno de sobrepeso infantil, y no se prevé que ningún país cumpla la meta de anemia.

Basados en los niveles actuales y las tendencias pasadas, pocas GNT se cumplirán para 2030. Las reducciones importantes en la carga atribuible a la lactancia materna exclusiva y los indicadores antropométricos deben reconocerse como enormes éxitos científicos y de políticas, pero la relativa falta de progreso en la reducción de la prevalencia de cada uno, junto con el estancamiento de la anemia en mujeres en edad reproductiva y los aumentos generalizados del sobrepeso infantil, sugieren un *status quo* precario. La inversión continua en esfuerzos preventivos y de tratamiento para enfermedades infantiles agudas es crucial para prevenir recaídas. Para ganar terreno, es muy necesario desarrollar simultáneamente tratamientos eficaces y adoptar políticas multisectoriales y a largo plazo que aborden los factores determinantes y las causas de la nutrición deficiente.

Históricamente, la salud materna, neonatal e infantil ha servido como barómetro del desempeño de los sistemas de salud. El estado nutricional deficiente es una de las principales causas de muerte y discapacidad en estas poblaciones. El creciente reconocimiento de los vínculos entre la salud materna y la salud infantil ha llevado a la promoción de políticas y alianzas destinadas a abordar la nutrición

como una prioridad de salud mundial. En 2012, la 65ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó un plan integral para mejorar la nutrición materna e infantil y estableció las metas mundiales de nutrición (GNT). Las GNT fueron una llamada a la acción para que los gobiernos y los encargados de formular políticas priorizaran el cambio en seis indicadores nutricionales interrelacionados (específicamente, bajo peso al nacer, lactancia materna exclusiva, retraso del crecimiento infantil, emaciación infantil, sobrepeso infantil y anemia en mujeres en edad reproductiva) con una fecha límite en el año 2025. En 2017, la OMS difundió una propuesta de extensión de las GNT hasta 2030. Alcanzar los objetivos de desarrollo del Milenio para 2030 es un componente clave del Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas de eliminar el hambre para 2030. A medida que se acerca el año 2030, es vital medir el progreso que se ha logrado para lograr estas metas y dónde las tendencias se mueven en la dirección equivocada.

Los indicadores de la carga de morbilidad local influyen en la muerte y la discapacidad antes del nacimiento y a lo largo de la vida. Varios estudios han medido previamente el progreso hacia los indicadores de la carga de morbilidad local en países de ingresos bajos y medios (PIMB). La serie de estudios de la carga de morbilidad local estimó la prevalencia subnacional de la lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida y el retraso del crecimiento, el emaciación y el sobrepeso en niños menores de 5 años y modeló la probabilidad de alcanzar los indicadores de la carga de morbilidad local originales para 2025. No se han elaborado estimaciones de prevalencia ni proyecciones para 2030 para los países de ingresos altos, donde la creciente prevalencia del sobrepeso infantil y la baja prevalencia de la lactancia materna exclusiva son motivo de preocupación. Además, faltan estimaciones recientes de los avances a nivel de país en la reducción de la prevalencia de bajo peso al nacer y anemia en mujeres en edad reproductiva. Un estudio informó de la prevalencia del indicador GNT de 2012 a 2017 para los estados de la India y realizó proyecciones hasta 2030 utilizando las estimaciones de 2017 del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD). Hasta la fecha, ningún estudio ha producido pronósticos del indicador GNT que tengan en cuenta los efectos de la pandemia de COVID-19. Hasta la fecha no se han realizado análisis sistemáticos del progreso y el desarrollo del indicador GNT. Estas lagunas en la literatura indican la necesidad de análisis integrales de las tendencias de prevalencia a nivel de país desde 2012 para los seis indicadores y proyecciones sólidas de sus prevalencias futuras. En este estudio, realizado como parte del Estudio GBD 2021, los autores describen el progreso a nivel mundial y a nivel de país o territorio en cada objetivo desde 2012 hasta 2021, y pronostican el progreso más allá de la fecha límite de 2030 hasta 2050. Describen el cambio en la prevalencia de cada indicador desde 2012 hasta 2021 en 204 países y territorios y lo comparan con el cambio en la carga atribuible correspondiente. Luego comparan el cambio en la prevalencia del indicador con el cambio que se esperaría sobre la base de los cambios en el desarrollo social en el período. Y finalmente, modelan las prevalencias futuras de los indicadores en estos países desde 2022 hasta 2050 e identifican dónde la prevalencia proyectada del indicador alcanzará los objetivos para 2030, después de 2030 o para 2050.

Financiación: Fundación Bill y Melinda Gates.

Arndt, Michael Benjamin et al. Global, regional, and national progress towards the 2030 global nutrition targets and forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, Volume 404, Issue 10471, 2543 – 2583, 2024.

Disparidades en la esperanza de vida en los Estados Unidos

Hace casi dos décadas, el estudio *Eight Americas* ofreció una perspectiva novedosa para examinar las desigualdades en materia de salud en los EE. UU. al dividir la población estadounidense en ocho grupos según la geografía, la raza, la urbanidad, el ingreso per cápita y la tasa de homicidios. Ese estudio encontró brechas de 12.8 años para las mujeres y 15.4 años para los hombres en la esperanza de vida en 2001 en estos ocho grupos. En un nuevo estudio, **Laura Dwyer-Lindgren y colegas** se propusieron actualizar y ampliar el estudio original *Eight Americas*, examinando las tendencias en la esperanza de vida desde 2000 hasta 2021 para diez Américas (análogos a los ocho originales, más dos grupos adicionales que comprenden la población latina de EE. UU.), por año, sexo y grupo de edad.

En este análisis sistemático, definieron diez Américas mutuamente excluyentes y colectivamente exhaustivas que comprenden toda la población de EE. UU., comenzando con todas las combinaciones de condado, raza y etnia, y asignando cada una a una de las diez Américas en función de la raza y la etnia y una combinación variable de ubicación geográfica, estado metropolitano, ingresos y segregación residencial entre negros y blancos. Ajustaron las muertes del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales para tener en cuenta la declaración errónea de raza y etnia en los certificados de defunción. Luego tabularon las muertes del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales y las estimaciones de población de la Oficina del Censo de los EE. UU. y el Centro Nacional de Estadísticas de Salud desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2021, por América, año, sexo y edad, y calcularon las tasas de mortalidad específicas por edad en cada uno de estos estratos. Finalmente, construyeron tablas de vida abreviadas para cada América, año y sexo, y extrajeron la esperanza de vida al nacer, la esperanza de vida parcial dentro de cinco grupos de edad (0-4, 5-24, 25-44, 45-64 y 65-84 años) y la esperanza de vida restante a los 85 años.

Definieron las diez Américas como: América 1: individuos asiáticos; América 2: individuos latinos en otros condados; América 3: individuos blancos (mayoría), asiáticos e indios americanos o nativos de Alaska (AIAN) en otros condados; América 4: individuos blancos en Northlands no metropolitanos y de bajos ingresos; América 5: personas latinas en el suroeste; América 6: personas negras en otros condados; América 7: personas negras en áreas metropolitanas altamente segregadas; América 8: personas blancas en los Apalaches y el valle bajo del Misisipi, con ingresos bajos; América 9: personas negras en el sur no metropolitano y de bajos ingresos; y América 10: personas AIAN en el oeste. Las grandes disparidades en la esperanza de vida entre las Américas fueron evidentes durante todo el período del estudio, pero se volvieron más sustanciales con el tiempo, en particular durante los primeros 2 años de la pandemia de COVID-19. En 2000, la esperanza de vida osciló entre 12.6 años (intervalo de incertidumbre del 95%: 12.2-13.1), desde 70.5 años (70.3-70.7) para América 9 hasta 83.1 años (82.7-83.5) para América 1. La brecha entre las Américas con las esperanzas de vida más bajas y más altas aumentó a 13.9 años (12.6-15.2) en 2010, 15.8 años (14.4-17.1) en 2019, 18.9 años (17.7-20.2) en 2020 y 20.4 años (19.0-21.8) en 2021. Las tendencias a lo largo del tiempo en la esperanza de vida variaron según América, lo que llevó a cambios en el ordenamiento de las Américas durante este período de tiempo. América 10 fue la única América que experimentó disminuciones sustanciales en la esperanza de vida de 2000 a 2019, y experimentó las mayores disminuciones de 2019 a 2021. Las tres Américas negras (Américas 6, 7 y 9) experimentaron aumentos relativamente grandes en la esperanza de vida antes de 2020, y por lo tanto las tres tenían una esperanza de vida más alta que América 10 para 2006, a pesar de comenzar en un nivel más bajo en 2000. Para 2010, el aumento en América 6 fue suficiente para superar también a América 8, que tuvo una tendencia relativamente plana de 2000 a 2019. América 5 tenía una esperanza de vida relativamente similar a las Américas 3 y 4 en 2000, pero una tasa más rápida de aumento de la esperanza de vida de 2000 a 2019, y por lo tanto una esperanza de vida más alta en 2019. Sin embargo, en 2020, la región de América 5 experimentó una caída mucho mayor, lo que revirtió esa ventaja. En algunos casos, esas tendencias variaron sustancialmente según el sexo y el grupo de edad. También hubo grandes diferencias en los ingresos y el nivel educativo entre las diez regiones de América, pero los patrones de esas variables diferían entre sí y de los patrones de esperanza de vida en algunos aspectos notables. Por ejemplo, América 3 tuvo los ingresos más altos en la mayoría de los años y la mayor proporción de graduados de la escuela secundaria en todos los años, pero ocupó el cuarto o quinto lugar en esperanza de vida antes de 2020.

Este análisis confirma la existencia continua de diferentes Américas dentro de los EE. UU. La expectativa de vida varía drásticamente según el lugar donde se vive, las condiciones económicas del lugar y la identidad racial y étnica de cada uno. Esta brecha era grande a principios de siglo, solo se hizo más grande durante las primeras dos décadas y se vio dramáticamente exacerbada por la pandemia de COVID-19. Estos resultados subrayan la necesidad vital de reducir la enorme desigualdad en la longevidad en los EE. UU., así como los beneficios de los análisis detallados de los impulsores interactivos de las disparidades en materia de salud para comprender plenamente la naturaleza del problema. Dichos análisis hacen posible la acción dirigida (planificación local y priorización y asignación de recursos a nivel nacional) para abordar las causas fundamentales de la mala salud de los más desfavorecidos, de modo que todos los estadounidenses puedan vivir vidas largas y saludables, independientemente de dónde vivan y de su raza, etnia o ingresos.

Financiación: Estado de Washington, Bloomberg Philanthropies, Fundación Bill y Melinda Gates.

Dwyer-Lindgren, Laura et al. Ten Americas: a systematic analysis of life expectancy disparities in the USA. The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2299 – 2313, 2024.

La carga de enfermedades, lesiones y factores de riesgo por Estado en los EE. UU., 1990-2021

El estudio de la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021 proporciona una evaluación integral de las tendencias de salud y factores de riesgo a nivel mundial, regional, nacional y subnacional. Este estudio tiene como objetivo examinar la carga de enfermedades, lesiones y factores de riesgo en los EE. UU. y destacar las disparidades en los resultados de salud en diferentes estados.

GBD 2021 analizó las tendencias en mortalidad, morbilidad y discapacidad para 371 enfermedades y lesiones y 88 factores de riesgo en los EE. UU. entre 1990 y 2021. Usaron varias métricas para informar las fuentes de salud y la pérdida de salud relacionadas con enfermedades, lesiones y factores de riesgo específicos. Los métodos de GBD 2021 dieron cuenta de las diferencias en las fuentes de datos y los sesgos. El análisis de los niveles y las tendencias de las causas y los factores de riesgo dentro del mismo marco computacional permitió realizar comparaciones entre estados, años, grupos de edad y sexo. GBD 2021 estimó los años vividos con discapacidad (YLD) y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD; la suma de los años de vida perdidos por mortalidad prematura y los YLD) para 371 enfermedades y lesiones, los años de vida perdidos (YLL) y la mortalidad por 288 causas de muerte, y la esperanza de vida y la esperanza de vida saludable (HALE). El estudio proporciona estimaciones para 88 factores de riesgo en relación con 155 resultados de salud para 631 pares de riesgo-resultado y generamos estimaciones específicas de riesgo del valor de exposición resumido, riesgo relativo para la salud, fracción atribuible a la población y carga atribuible al riesgo medida en AVAD y muertes. Las estimaciones se generaron por sexo (masculino y femenino), edad (25 grupos de edad desde el nacimiento hasta ≥ 95 años) y año (anualmente entre 1990 y 2021). Se generaron intervalos de incertidumbre del 95% (IU) para todas las estimaciones finales como los valores de los percentiles 2.5 y 97.5 de 500 extracciones (es decir, 500 muestras aleatorias de la distribución de la estimación). La incertidumbre se propagó en cada paso del proceso de estimación.

Se encontraron disparidades en los resultados de salud y los factores de riesgo en los estados de EE. UU. Este análisis del GBD 2021 destacó la disminución relativa de la esperanza de vida y la SEAS en comparación con otros países, así como el impacto de la COVID-19 durante los primeros dos años de la pandemia. Encontraron una disminución en la clasificación de la esperanza de vida de los EE. UU. de 1990 a 2021: en 1990, EE. UU. ocupaba el puesto 35 de 204 países y territorios para hombres y el 19 para mujeres, pero cayó al 46 para hombres y al 47 para mujeres en 2021. Al comparar la esperanza de vida en los estados de EE. UU. con mejor y peor desempeño con los otros 203 países y territorios (excluyendo a EE. UU. en su conjunto), Hawái (el estado mejor clasificado en 1990 y 2021) cayó del sexto lugar en esperanza de vida más alta del mundo para hombres y cuarto para mujeres en 1990 al 28.º para hombres y el 22.º para mujeres en 2021. El estado peor clasificado en 2021 ocupó el puesto 107 para hombres (Misisipi) y el 99.º para mujeres (Virginia Occidental). 14 estados de EE. UU. perdieron esperanza de vida durante el período de estudio, y Virginia Occidental experimentó la mayor pérdida (2.7 años entre 1990 y 2021). Las caídas en la clasificación de HALE fueron aún mayores: en 1990, EE. UU. ocupaba el puesto 42 para hombres y el 32 para mujeres, pero cayó al 69 para hombres y al 76 para mujeres en 2021. Al comparar la HALE en los estados de EE. UU. con mejor y peor desempeño con los otros 203 países y territorios, Hawái ocupó el puesto 14.º en HALE más alto para hombres y el quinto para mujeres en 1990, cayendo al 39.º para hombres y al 34.º para mujeres en 2021. En 2021, Virginia Occidental, el estado con la clasificación más baja ese año, ocupó el puesto 141 para hombres y el 137.º para mujeres. A nivel nacional, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad disminuyeron entre 1990 y 2021 para muchas de las principales causas de muerte, en particular para la cardiopatía isquémica (disminución del 56.1% [IC del 95% 55.1-57.2]), el cáncer de pulmón (41.9% [39.7-44.6]) y el cáncer de mama (40.9% [38.7-43.7]). Durante el mismo período, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad aumentaron para otras causas, en particular los trastornos por consumo de drogas (87.8% [77.0-101.5]), la enfermedad renal crónica (158.3% [149.6-167.9]) y las caídas (89.7% [79.8-95.8]). Encontraron una variación sustancial en las tasas de mortalidad entre estados, siendo Hawái el que tuvo la tasa de mortalidad estandarizada por edad más baja (433.2 por 100 000 [380.6-493.4]) en 2021 y Misisipi el que tuvo la más alta (867.5 por 100 000 [772.6-975.7]). Hawái tuvo las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más bajas durante todo el período del estudio, mientras que Washington, DC,

experimentó la mayor mejora (una disminución del 40.7% [33.2–47.3]). Solo seis países tuvieron tasas de YLD estandarizadas por edad más altas que las de EE. UU. en 2021: Afganistán, Lesoto, Liberia, Mozambique, Sudáfrica y la República Centroafricana, en gran medida porque el impacto de los trastornos musculoesqueléticos, los trastornos mentales y los trastornos por consumo de sustancias en las tasas de discapacidad estandarizadas por edad en EE. UU. es muy grande. A nivel estatal, ocho estados de EE. UU. tuvieron tasas de YLD estandarizadas por edad más altas que cualquier país del mundo: Virginia Occidental, Kentucky, Oklahoma, Pensilvania, Nuevo México, Ohio, Tennessee y Arizona. El dolor lumbar fue la principal causa de AVD en los EE. UU. en 1990 y 2021, aunque la tasa estandarizada por edad disminuyó un 7.9% (1.8-13.0) desde 1990. Los trastornos depresivos (aumento del 56.0% [48.2-64.3]) y los trastornos por consumo de drogas (287.6% [247.9-329.8]) fueron la segunda y tercera causa principal de AVD estandarizados por edad en 2021. Para las mujeres, los trastornos de salud mental tuvieron la tasa de AVD estandarizada por edad más alta, con un aumento del 59.8% (50.6-68.5) entre 1990 y 2021. Hawái tuvo las tasas de AVD estandarizadas por edad más bajas para todos los sexos combinados (12 085.3 por 100 000 [9090.8-15 557.1]), mientras que Virginia Occidental tuvo la más alta (14 832.9 por 100 000 [11 226.9–18 882.5]). A nivel nacional, los principales factores de riesgo de muerte de nivel 2 de GBD para todos los sexos combinados en 2021 fueron la presión arterial sistólica alta, la glucemia plasmática en ayunas alta y el consumo de tabaco. De 1990 a 2021, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad atribuibles a la presión arterial sistólica alta disminuyeron un 47.8% (43.4–52.5) y para el consumo de tabaco un 5.1% (48.3%–54.1%), pero las tasas aumentaron para la glucemia plasmática en ayunas alta en un 9.3% (0.4–18.7). La carga atribuible a los factores de riesgo varió según la edad y el sexo. Por ejemplo, para las edades de 15 a 49 años, los principales factores de riesgo de muerte fueron el consumo de drogas, el consumo elevado de alcohol y los riesgos alimentarios. En comparación, en el grupo de 50 a 69 años, el tabaco fue el principal factor de riesgo de muerte, seguido de los riesgos alimentarios y el IMC elevado.

El GBD 2021 proporciona información valiosa para los responsables de las políticas, los profesionales de la salud y los investigadores de los EE. UU. a nivel nacional y estatal para priorizar las intervenciones, asignar recursos de manera eficaz y evaluar los efectos de las políticas y los programas de salud. Al abordar los determinantes socioeconómicos, los comportamientos de riesgo, las influencias ambientales y las disparidades en materia de salud entre las poblaciones minoritarias, los EE. UU. pueden trabajar para mejorar los resultados de salud para que las personas puedan vivir vidas más largas y saludables.

Financiación: Fundación Bill y Melinda Gates.

The burden of diseases, injuries, and risk factors by state in the USA, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, Volume 404, Issue 10469, 2314 – 2340, 2024.

Hacer que las terapias con células T CAR sean más asequibles

Las terapias con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) han demostrado ser eficaces en varios cánceres hematológicos, entre ellos la leucemia linfoblástica aguda de células B, el linfoma difuso de células B grandes, el mieloma múltiple y el linfoma folicular. En la actualidad, una intensa investigación mundial está explorando el potencial clínico de las terapias con células T CAR más allá de los cánceres de sangre, con terapias en desarrollo dirigidas a tumores sólidos, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas, incluido el VIH. Sin embargo, el coste de la producción de células T CAR es prohibitivo. “Los costes de un producto de células T con CAR varían entre 350 000 y más de 500 000 dólares, y eso no incluye el coste de la atención al paciente”, dijo Boro Dropulić, cofundador y director ejecutivo de Caring Cross (Gaithersburg, Maryland, EE. UU.), una organización sin fines de lucro que apoya el desarrollo y el acceso a medicamentos avanzados. El resultado es que la mayoría de los pacientes, incluso aquellos con seguro médico o que tienen atención médica financiada con fondos públicos, no pueden acceder a nuevos tratamientos que podrían salvarles la vida. Pero varias iniciativas y organizaciones están buscando formas de reducir los costes en un esfuerzo por llevar las terapias a quienes más las necesitan.

La fabricación de células T con CAR es un proceso de varios pasos que comienza con la recolección de células T de la sangre del paciente. Las células T se activan con citocinas para estimular la división celular y luego se utiliza un vector viral para diseñar las células para que expresen una construcción de receptor de antígeno quimérico que se une a antígenos específicos en la superficie de las células cancerosas. Las células que expresan el constructo CAR se seleccionan y se expanden y se someten a un riguroso control de calidad para garantizar su seguridad y viabilidad antes de volver a infundirse en el paciente. Por lo general, de principio a fin, o de vena a vena, el proceso lleva alrededor de 3 semanas.

“En los EE. UU., la fabricación de CAR-T está centralizada en solo unas pocas grandes compañías farmacéuticas, que agregan márgenes de ganancia significativos para recuperar su inversión. Si a eso se suma la maquinaria y las materias primas costosas, en particular las requeridas para la producción del vector viral, el meticuloso control de calidad requerido para la aprobación regulatoria y el alto coste del personal altamente calificado requerido, el resultado siempre será un alto precio por paciente”, explicó a *The Lancet* Natasha Kekre, científica clínica del Departamento de Medicina del Hospital de Ottawa (Ontario, Canadá).

Incluso los países de altos ingresos con grandes sistemas de salud pública se han visto obligados a negociar descuentos y desarrollar nuevos modelos de reembolso. Por ejemplo, el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS) ha puesto Kymriah (tisagenlecleucel; Novartis, Basilea, Suiza) y Yescarta (axicabtagene ciloleucel; Gilead Sciences, Tokio, Japón) a disposición de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular a través del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer, en el marco de un ensayo clínico abierto para recopilar datos sobre su eficacia en el mundo real. En España e Italia, las estrategias de reembolso implican pagos escalonados que se extienden desde el inicio del tratamiento hasta 18 meses después, dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

“Los desafíos para acceder son enormes en todo el mundo; se necesita más financiación para el desarrollo académico y sin fines de lucro y para agilizar y localizar los procesos de fabricación”, destacó Kekre. La descentralización de la fabricación de células T CAR es una forma potencial de reducir los costes. La producción local disminuye los gastos de transporte y logística y acorta el tiempo de administración del tratamiento. El programa de inmunoterapias para el cáncer dirigido por Canadá (CLIC) ha creado una red para respaldar la producción de productos de células T CAR fabricados íntegramente en Canadá, lo que permite que el tratamiento sea accesible para los pacientes a nivel local. CLIC cuenta con el apoyo de BioCanRx, una organización sin fines de lucro financiada por el gobierno federal. “CLIC ya ha establecido una red de fabricación académica para un CAR-T CD19, con producción centralizada de plásmidos y vectores, expansión de los sitios de fabricación en el punto de atención y experiencia para llevarlo al mercado para tratar neoplasias hematológicas en los próximos 2 años”, explicó Kekre.

La India fue el primer país de ingresos bajos o medios en desarrollar su propio producto de células T con CAR, NexCAR19 (actalycabtagene autoleucel), que fue aprobado para la leucemia y el linfoma en octubre de 2023. Desarrollado a través de una colaboración entre el Instituto Indio de Tecnología de Bombay, el Centro Tata Memorial y su socio industrial ImmunoACT, el modelo indio utiliza la fabricación centralizada de vectores en instalaciones hechas a medida en Navi Mumbai que suministran fabricación descentralizada en el punto de atención en hospitales de toda la India. Los menores costes de mano de obra calificada en la India significan que NexCAR19 se puede entregar por \$35 000 por paciente.

Se están utilizando sistemas semiautomatizados y cerrados para la fabricación de terapias CAR-T en el punto de atención para reducir aún más los costes y la complejidad logística. El CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania) realiza todos los pasos principales de la fabricación de células T CAR, tiene aproximadamente el tamaño de una fotocopidora de oficina y puede ser operado por técnicos de laboratorio con unos pocos días de capacitación. En 2021, var-cel (varnimcabtagene autoleucel), una terapia de células T CAR CD19 fabricada en España utilizando el CliniMACS Prodigy, fue aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

para la leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria en personas mayores de 25 años, con un precio de 89 270 € por paciente.

Aun así, los recursos sanitarios y financieros limitados aún plantean barreras considerables en los países de ingresos bajos y medios (LMIC) y asociaciones únicas sin fines de lucro están interviniendo para ayudar a llenar el vacío. “En Brasil, los expertos de Caring Cross están compartiendo su experiencia en la fabricación de CAR-T y la producción de vectores con colegas de la organización sin fines de lucro Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) y su organización afiliada, Bio-Manguinhos, para permitir la fabricación en el punto de atención de terapias CAR-T, también a una décima parte del precio en los EE. UU.”, explicó Dropulić. El programa está totalmente financiado por el Ministerio de Salud de Brasil, y los primeros productos de células CAR-T deberían estar disponibles para los pacientes dentro del sistema de salud pública en 2027.

“Actualmente, estamos desarrollando una línea de productos para transferir a nuestros socios brasileños, comenzando con aquellos que se usan para tratar cánceres hematológicos, pero luego ampliándolos a terapias CAR-T que se dirigen a otras enfermedades como el VIH, la anemia falciforme y otras de gran interés para el sistema de salud pública brasileño”, explicó Dropulić.

Caring Cross ahora está extendiendo este modelo más allá de Brasil a otros países de ingresos bajos y medios. “Se están llevando a cabo conversaciones activas con varias organizaciones afiliadas al gobierno para ampliar el modelo a otros países y beneficiar así a los pacientes que dependen de los sistemas de salud públicos”, dijo Dropulić.

En China, se han aprobado seis productos de células T CAR, con un coste promedio de aproximadamente 160 000 dólares. “Este precio sigue siendo inasequible para la mayoría de las familias chinas, y ahora se están explorando soluciones más rentables, incluidas las basadas en productos CAR-T alogénicos”, explicó Heng Mei, director del Centro Médico Clínico de Terapia Celular de Hubei (Hubei, China).

Las terapias alogénicas, o listas para usar, con células T CAR se derivan de donantes sanos en lugar de pacientes individuales, lo que elimina la necesidad de la recolección y preparación de células específicas del paciente. Este enfoque reduce los costes y mejora sustancialmente la accesibilidad, especialmente para los pacientes con una alta carga tumoral que no pueden permitirse esperar o aquellos con enfermedades infecciosas que impiden la recolección de células autólogas. Los avances en la fabricación de células T CAR alogénicas están progresando rápidamente, con resultados prometedores de tecnologías de edición genética como los sistemas TALEN y CRISPR/Cas9, pero ninguna ha sido aprobada aún por los reguladores.

“Nanjing Bioheng Biotech (provincia de Jiangsu, China) ha iniciado ensayos sobre una terapia universal de células T CAR de doble objetivo CD19/CD22 para la leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante/refractaria y el linfoma difuso de células B grandes, y está evaluando las células T CAR CD19 alogénicas para enfermedades autoinmunes”, dijo Mei. BRL Medicine (Shanghai, China) también está investigando terapias alogénicas de células T CAR dirigidas a CD19 para la miositis grave y la esclerosis sistémica. Mei cree que el uso de vectores no virales y la producción de células T CAR *in vivo* también podrían tener un gran potencial para mejorar el acceso a las terapias de células T CAR a nivel mundial. “Los vectores no virales, en particular las nanopartículas lipídicas cargadas de ARNm, ofrecen una alternativa convincente a los vectores virales al reducir los costes de producción, acelerar los plazos de fabricación y mitigar los riesgos asociados con la mutagénesis insercional. Estos vectores no virales pueden diseñarse para administrar con precisión construcciones CAR a células inmunitarias específicas, lo que fomenta un método escalable y más seguro para la producción de células T CAR que podría ser factible en una variedad de entornos de atención médica en todo el mundo”, explicó Mei.

La generación de células T CAR *in vivo* podría reducir potencialmente los costes de fabricación porque las células T se modifican directamente dentro del paciente, eliminando la necesidad de procesos *ex vivo* como la recolección de células y el procesamiento en el laboratorio. “Sin embargo, este enfoque puede no reducir inmediatamente los gastos generales de tratamiento, ya que aún se requeriría un monitoreo intensivo para controlar los efectos secundarios como el síndrome de

liberación de citocinas y la neurotoxicidad, especialmente en tratamientos en etapa temprana”, dijo a *The Lancet* Thuy Anh Bui, investigador de la Universidad de Tecnología de Sydney (NSW, Australia).

“Las terapias T-CAR *in vivo* también requerirían edición genética avanzada, herramientas de administración y pruebas y monitoreo rigurosos antes de que pudieran obtener la aprobación para su uso en la clínica. Aunque estas inversiones iniciales son significativas, podrían respaldar la producción escalable y reducir los costes con el tiempo, lo que potencialmente haría que la terapia T-CAR fuera más accesible a nivel mundial, incluso en países de ingresos bajos y medios”, dijo Wei Deng, profesor asociado en la Escuela de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Nueva Gales del Sur (NSW, Australia).

Dropulić señala que, aunque las células T CAR alogénicas, los vectores no virales y las terapias con células T CAR *in vivo* podrían ser importantes en el futuro, los numerosos problemas técnicos que quedan por resolver significan que aún faltan años para que lleguen a los pacientes. “Las expectativas iniciales de la industria de que los productos de células alogénicas listos para usar reemplazarían las terapias autólogas al reducir los costes y mejorar la accesibilidad no se han cumplido. De manera similar, la generación de células T CAR *in vivo* aún enfrenta desafíos sustanciales”, explicó. Kekre está de acuerdo: “Es más probable que los esfuerzos actuales para acortar el tiempo o el coste relacionados con la fabricación o las medidas de control de calidad tengan un impacto más amplio en el campo y sean más exitosos en la mejora de la accesibilidad global para los pacientes actuales con cánceres hematológicos”, dijo a *The Lancet*.

Kathryn Senior. Making CAR T-cell therapies more affordable. Lancet, December 13, 2024.

Carga de mortalidad mundial, regional y nacional atribuible a la contaminación del aire por incendios de paisajes

La contaminación del aire de origen de los incendios en el paisaje (LFS) es un problema de salud pública cada vez mayor en el contexto del cambio climático. Sin embargo, se sabe poco sobre la carga de mortalidad atribuible a nivel mundial, regional y nacional relacionada con la contaminación del aire de LFS.

Rongbin Xu y colegas calcularon el promedio ponderado por población de cada país de partículas finas (PM_{2,5}) y ozono superficial (O₃) diarios y anuales de LFS durante el período 2000-19 a partir de un conjunto de datos validados. Obtuvieron los riesgos relativos (RR) del impacto a corto y largo plazo de PM_{2,5} y O₃ de la EPA en la mortalidad por todas las causas, cardiovascular y respiratoria. Los RR a corto plazo se agruparon a partir de regresiones de series temporales estándar específicas de la comunidad en 2267 comunidades en 59 países o territorios. Los RR a largo plazo se obtuvieron de metanálisis publicados de estudios de cohorte sobre PM_{2,5} y O₃ de todas las fuentes. Los datos de mortalidad anual, población y sociodemográficos para cada país o territorio se extrajeron del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades 2019. Estos datos se utilizaron para estimar las muertes anuales específicas de cada país atribuibles a la contaminación del aire de la EPA utilizando algoritmos estándar.

A nivel mundial, 1,53 millones de muertes por todas las causas por año (intervalo de confianza empírico del 95% [eCI] 1.24–1.82) fueron atribuibles a la contaminación del aire de la EPA durante el período 2000-19, incluidas 0.45 millones (0.32–0.57) de muertes cardiovasculares y 0.22 millones de muertes respiratorias (0.08–0.35). Las PM_{2,5} y el O₃ de la EPA contribuyeron al 77.6% y al 22.4% del total de muertes atribuibles, respectivamente. Más del 90% de todas las muertes atribuibles se produjeron en países de ingresos bajos y medios, en particular en África subsahariana (606 769 muertes por año), el sudeste asiático (206 817 muertes), el sur de Asia (170 762 muertes) y el este de Asia (147 291 muertes). Las muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares a nivel mundial experimentaron un aumento promedio de 1.67% por año (ptrend <0.001), aunque las tendencias de las muertes atribuibles a todas las causas y a enfermedades respiratorias no fueron estadísticamente significativas. Los cinco países con las mayores muertes atribuibles a todas las causas fueron China, la República Democrática del Congo, India, Indonesia y Nigeria, aunque el orden cambió en la segunda década. Los principales países con las mayores tasas de mortalidad atribuible (AMR) se encontraban todos en África subsahariana, a pesar de

las tendencias decrecientes entre 2000 y 2019. América del Norte y Central, y los países que rodean el Mediterráneo, mostraron tendencias crecientes de AMR por todas las causas, cardiovasculares y respiratorias. También se observó un aumento de AMR cardiovascular en el sudeste asiático, el sur de Asia y el este de Asia. En 2019, las tasas de mortalidad por apoplejía en los países de bajos ingresos siguieron siendo cuatro veces mayores que en los países de altos ingresos, aunque esta cifra se había reducido desde nueve veces en 2000. Las tasas de mortalidad por apoplejía se correlacionaron negativamente con un índice sociodemográfico específico del país.

La contaminación del aire por apoplejía provocó una importante carga de mortalidad mundial, con notables disparidades geográficas y socioeconómicas. Se requieren acciones urgentes para abordar ese importante impacto en la salud y la injusticia ambiental asociada en un clima en calentamiento.

Financiación: Consejo Australiano de Investigación, Consejo Nacional Australiano de Investigación Médica y Sanitaria.

Rongbin Xu et al. Global, regional, and national mortality burden attributable to air pollution from landscape fires: a health impact assessment study. Lancet, Volume 404, Issue 10470p2447-2459, December 14, 2024.

Impacto de la legislación sobre muerte asistida en la conducta y decisiones de los médicos

Los miembros del Parlamento han respaldado un proyecto de ley para legalizar la muerte asistida en Inglaterra y Gales, allanando el camino para un cambio fundamental en la práctica médica. En la ruidosa Cámara de los Comunes, el resultado de debates muy reñidos suele ser recibido con vítores de los vencedores y burlas de los perdedores. Cuando se anunció la votación de la segunda lectura de un proyecto de ley para legalizar la muerte asistida para pacientes terminales con 6 meses o menos de vida, hubo un respetuoso silencio. Fuera del edificio, donde los activistas de ambos lados habían seguido el debate de 5 horas, los partidarios se abrazaron y lloraron. Uno de ellos fue Jacky Davis, una radióloga consultora que preside el subgrupo de *Dignity in Dying, Healthcare Professionals for Assisted Dying*. Ella dijo a *The Lancet*: "Me sentí completamente aliviada por los pacientes y sus familias y encantada de que los parlamentarios hubieran escuchado. Es un gran paso social hacia adelante".

Los parlamentarios apoyaron el proyecto de ley sobre adultos con enfermedades terminales por 330 a 275, una mayoría de 55, aunque algunos de los que votaron a favor lo hicieron sabiendo que se pueden hacer enmiendas en los puntos más polémicos. Cuando el tema se debatió por última vez en 2015, 330 parlamentarios se opusieron y 118 lo apoyaron, lo que significa un cambio sustancial en la cuestión. En el debate se expresaron opiniones encontradas sobre la posibilidad de que los familiares ejerzan coerción externa sobre las personas vulnerables para obtener beneficios económicos, la coerción interna de las personas mayores, que las consideran una carga, y la capacidad de los médicos para detectarla, y el acceso a los cuidados paliativos y sus límites. El proyecto de ley fue presentado en forma de proyecto de ley de iniciativa parlamentaria por la diputada laborista Kim Leadbeater, el mismo tipo de proyecto de ley que introdujo el aborto en 1967 y abolió la pena de muerte en 1965. La segunda lectura del proyecto de ley, celebrada el 29 de noviembre, detalló cómo funcionaría el sistema propuesto, siguiendo el modelo de Oregón (EE.UU.), donde está restringido a las personas con enfermedades terminales, a diferencia de lo que ocurre en Canadá. Leadbeater destacó que este proyecto de ley contenía las salvaguardias más sólidas de cualquier legislación de este tipo en todo el mundo, con múltiples niveles de controles y salvaguardias. Si se convierte en ley, ¿cuáles podrían ser las consecuencias para los médicos?

Un organismo que representa a los médicos de primera línea, la Asociación de Médicos del Reino Unido, dijo que, si se aprueba, otorgaría al Servicio Nacional de Salud (NHS), financiado con fondos públicos, un papel adicional como Servicio Nacional de Muertes.

Para ser elegible, alguien debe tener la capacidad mental para tomar la decisión, libre de coerción o presión, en cada etapa del proceso. Dos médicos independientes y un juez del Tribunal Superior deben

estar convencidos de que la persona ha tomado su decisión voluntariamente y ha sido informada de otras opciones de tratamiento, como cuidados paliativos y de hospicio. Según el proyecto de ley, el "médico coordinador" realiza una evaluación y un "médico independiente" realiza una segunda evaluación. No deben trabajar en la misma práctica ni ser parte del mismo equipo. El médico coordinador no debe ser un familiar ni estar nombrado en el testamento de la persona que solicita una muerte asistida. Debe asegurarse de que la persona ha vivido en Inglaterra o Gales durante los últimos 12 meses y tiene un deseo claro, decidido e informado de terminar con su propia vida. Deben aconsejar a la persona que considere la posibilidad de discutir la solicitud con su pariente más cercano y otras personas cercanas. Si la persona no puede firmar la declaración para poner fin a su vida, puede utilizar un apoderado.

A diferencia de Oregón, donde el médico proporciona una receta para el fármaco letal pero no está presente cuando se toma, el proyecto de ley dice que la "sustancia aprobada" para poner fin a su vida debe ser proporcionada directamente y en persona por el médico coordinador. El proyecto de ley no especifica el fármaco que se utilizará. Gideon Salutin, investigador principal de la *Social Market Foundation*, dijo que no está claro en este momento cuáles elegirá el Secretario de Estado. Dijo a *The Lancet*: "Distintas jurisdicciones utilizan diferentes fármacos, a menudo en combinación. Si bien hay algunos datos sobre la eficacia, el procedimiento es lo suficientemente raro como para que carezcamos de información sólida sobre qué fármacos son más fiables. Los barbitúricos son los más comunes a nivel internacional, pero las benzodiazepinas, los sedantes y los opioides también se utilizan en diversos grados".

El médico coordinador, que podrá estar acompañado de otros profesionales sanitarios, podrá preparar la sustancia para su autoadministración y preparar un dispositivo médico que permita a la persona autoadministrarse y ayudarla a ingerirla o no. Pero la decisión de autoadministrarse la sustancia aprobada y el acto final de hacerlo deben ser tomados por la propia persona.

El médico coordinador debe permanecer con la persona hasta que muera, aunque no en la misma habitación, o hasta que se considere que ha fallado, o la persona haya decidido no continuar. En ese caso, el médico debe retirarla de inmediato.

Los médicos tendrán la oportunidad de optar por no hacerlo en la discusión preliminar, pero deben remitir al paciente a otro médico que habilite el servicio si así lo solicita. El proyecto de ley haría ilegal coaccionar, presionar o inducir a alguien a morir, con una pena de hasta 14 años de prisión para quien sea hallado culpable. La profesora Kamila Hawthorne, presidenta del *Royal College of GPs*, dijo que era imperativo que ningún médico generalista (GP) se sintiera obligado a participar, y que cualquier servicio de muerte asistida se brindara como un servicio especializado separado y no como una parte central de la práctica general. "También es crucial que no se desvíen recursos de la práctica general (o de los servicios de cuidados paliativos) para brindarlos", agregó.

Andy Green, presidente del comité de ética médica de la Asociación Médica Británica, estuvo de acuerdo y dijo que los médicos necesitaban protección contra el abuso y la discriminación basados en su decisión personal de participar o no.

Daniel Sokol, especialista en ética médica y abogado en *12 King's Bench Walk*, dijo que los médicos que opten por participar deberán recibir capacitación sobre todas las reglas relevantes y tener el conocimiento para cumplir con sus deberes legales y profesionales, incluido el de brindar testimonio ante el Tribunal Supremo. Cuando *The Lancet* le preguntó sobre lo que significará la legislación para los médicos, el profesor Colin Melville, director médico y director de Educación y Estándares del Consejo Médico General, dijo: "En caso de un cambio en la ley, revisaremos y, cuando sea necesario, modificaremos nuestra guía... También participaremos en el trabajo de implementación para garantizar que los médicos reciban el apoyo que necesitan para ejercer de acuerdo con la ley y los estándares profesionales de sus reguladores".

Jacky Davis dice que la experiencia en Oregón, donde ha sido legal durante 25 años, ha demostrado que muchos médicos jubilados comprensivos se han involucrado en la muerte asistida, lo que, si se repite aquí, podría tener implicaciones con el Consejo Médico General si han renunciado a su registro o licencia

para ejercer. Ella prevé la creación de una asociación en el Reino Unido como la Academia Americana de Médicos sobre Ayuda Médica para Morir que, junto con las organizaciones médicas y el Departamento de Salud y Asistencia Social, ofrecería apoyo y educación a los profesionales de la salud.

En el proyecto de ley, los directores médicos de Inglaterra y Gales y el secretario de salud y asistencia social deberán supervisar e informar sobre el funcionamiento de la ley. El grupo de expertos *Social Market Foundation*, que está a favor de una introducción cautelosa a la muerte asistida, quisiera ver un requisito de supervisión activa, con comités para garantizar que se sigue el procedimiento en cada región del NHS, y para que haya consultores expertos disponibles cuando se los solicite para casos complejos, para garantizar la seguridad y el debido proceso. Existen opiniones encontradas sobre cómo la muerte asistida podría cambiar la relación médico-paciente, especialmente porque el médico puede sugerir proactivamente el proceso en lugar de solo responder a la solicitud de un paciente en el proyecto de ley actual. No tienen el deber de plantearlo. Lucy Thomas, una médica que trabaja tanto en medicina paliativa como en salud pública, dijo a *The Lancet* que era un "papel mutuamente contradictorio" para los médicos hacer todo lo posible para evitar que las personas terminen con sus vidas y ayudarlas a hacerlo. "Actualmente, si un paciente viene a nosotros diciendo que quiere terminar con su vida, hay una respuesta médica clara, que es explorar las razones subyacentes, abordar los factores susceptibles de intervención y, probablemente lo más importante de todo, mostrar a través de nuestras palabras y acciones que valoramos su vida en un momento en que están luchando por hacerlo por sí mismos... Esta ley nos obligaría a hacer exactamente lo contrario para un grupo definido de pacientes, basándose únicamente en su expectativa de vida". Ella cree que la práctica debería estar completamente separada de la atención médica.

Pero Green cree que la relación médico-paciente no tiene por qué verse dañada si el médico habitual de la persona no es el administrador. "Ser médico implica mucho más que simplemente prolongar la vida: aliviar el sufrimiento siempre ha sido importante, en particular en la etapa de cuidados paliativos de la vida de las personas, para aumentar la calidad de vida". "Sin embargo, comprendemos la opinión de la gente con respecto a esto, y es una de las razones por las que la BMA ha presionado mucho para que esto se establezca como un servicio separado, de modo que haya un cierto grado de separación entre eso y la atención normal que reciben los pacientes".

Uno de los mayores problemas a resolver será el del pronóstico: ¿cómo puede un médico estar seguro de que a alguien le quedan seis meses o menos de vida? El consenso fue que esto es muy difícil. Pero Davis se siente alentado por la evidencia de Oregon de que las personas no toman la medicación inmediatamente, lo que hace que este período exacto sea menos relevante. "Un tercio de los pacientes nunca la toman; esperan hasta el final para ver si la necesitan. De modo que pueden seguir viviendo, en lugar de morir".

Ahora el proyecto de ley debe pasar por un comité de la Cámara de los Comunes que examina los detalles y las votaciones en la Cámara de los Lores y la Cámara de los Comunes, con enmiendas posibles en cada etapa, antes de la sanción real, si se aprueba. Se estima que el proceso parlamentario tardará al menos seis meses en completarse. Como dijo Leadbeater a la Cámara: "Tenemos que ser claros: una votación para sacar adelante este proyecto de ley hoy no es una votación para implementar la ley mañana, es una votación para continuar el debate".

Jacqui Thornton. What will new assisted dying legislation mean for doctors? Lancet, Volume 404, Issue 10470p2408-2409, December 14, 2024

La epidemia social de la muerte en soledad en Japón

Casi 40 000 personas murieron solas en sus hogares en Japón en 2024 (muchas de ellas sin que nadie se diera cuenta durante meses), lo que generó mucha preocupación y toma de decisiones políticas, según informa en *The Lancet* **Megan Tatum**.

En agosto, el descubrimiento del esqueleto de una mujer mayor, una década después de su muerte, fue noticia en todo Japón. El cuerpo de la mujer había sido encontrado por un equipo de limpieza especializado, contratado para limpiar el apartamento de Kioto que, según se informó, estaba repleto de basura. Al limpiar el suelo, encontraron lo que al principio creyeron que era un modelo de esqueleto de un laboratorio de ciencias enterrado bajo unas mantas, pero que resultó ser el cuerpo de la ocupante del apartamento (su nombre no ha sido revelado a la prensa), denunciada por sus familiares como desaparecida unos 10 años antes.

Aunque se trata de un ejemplo extremo, la muerte de esta mujer fue solo una de las que se cree que son decenas de miles de las llamadas muertes solitarias en Japón cada año. Casi 40 000 personas murieron solas en casa en Japón en la primera mitad de 2024, muchas de ellas sin ser detectadas durante varios meses, según el primer análisis nacional de muertes solitarias (*kodokushi*) en el país. Las cifras de la Agencia Nacional de Policía publicadas en agosto muestran que 37 227 personas que vivían solas fueron encontradas muertas en sus casas en los primeros 6 meses de este año. Aunque se estima que el 40% de los muertos se encontraron en las primeras 24 horas, casi 4000 personas fallecieron más de un mes después de su muerte y 130 habían permanecido inadvertidas durante un año antes de ser descubiertas.

El informe ha reavivado la preocupación por el aislamiento en Japón, que algunos expertos temen que esté empeorando debido a una combinación de factores demográficos, culturales y económicos. "Las 'muertes en soledad' han perseguido al público y al gobierno japonés durante dos décadas", dice Jieun Kim, profesora asociada de Estudios de Asia Oriental en la Universidad de Leeds (Reino Unido).

El término entró en uso generalizado tras el Gran Terremoto de Hanshin en 1995, durante el cual muchas personas mayores fueron desarraigadas de sus comunidades y reubicadas en refugios temporales donde lucharon por cuidar de sí mismas. En 2010-2012, mientras realizaba trabajo de campo en un enclave empobrecido de la ciudad de Yokohama, Kim dice que habló con activistas que señalaron que las muertes en soledad eran un problema creciente en ese momento. Aunque los grupos de apoyo locales lograron que las personas sin hogar y desempleadas del barrio se mudaran a "habitaciones individuales muy pequeñas" (<5 m²) como parte de los programas de bienestar del estado, surgieron nuevos desafíos debido al aislamiento posterior. "Habían conseguido una vivienda, pero muchos morían en esas habitaciones individuales y solo se los descubría después de haber muerto".

A pesar de las preocupaciones, los datos han sido inconsistentes. En 2011, el Instituto de Investigación NLI dijo que el 70% de los municipios japoneses no estaban recopilando datos sobre los casos, mientras que el 85% carecía de una definición clara. Mientras tanto, se ha confiado en gran medida en las estadísticas regionales. En 2020, la oficina del médico forense del gobierno metropolitano de Tokio dijo que 4207 personas de 65 años o más murieron solas en sus hogares en los 23 distritos de la capital. La cifra fue 1.35 veces mayor que en 2015. Por lo tanto, se cree que el informe compartido por la Agencia Nacional de Policía en agosto proporciona el primer conjunto de datos nacionales sobre la escala y el desglose de las muertes en solitario. Sin embargo, algunos expertos aún cuestionan su veracidad. Japón carece de un sistema forense a nivel nacional, explica Hideki Hashimoto, profesor de salud y comportamiento social en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Tokio, y las últimas cifras fueron compiladas por las fuerzas policiales locales. "Los agentes de policía locales no están necesariamente familiarizados con las habilidades de medicina forense y, de hecho, enfrentan dificultades para tomar decisiones sobre si la muerte reportada cumple con la definición de caso", dice. "Yo diría que el número reportado no es [por lo tanto] un número ajustado, y tenemos que imaginar sesgos y errores". Pero, admite Hashimoto, "al menos podemos decir que el *kodokushi* o la muerte en el hogar encontrada en aislamiento ocurre en una magnitud no ignorable".

Según Chikako Ozawa-de Silva, profesora adjunta de Antropología de la Universidad Emory, hay una "tormenta perfecta" de factores que alimentan estos fenómenos. Uno de ellos es la elevada proporción de hogares unipersonales en Japón. En 2024, el 38% de los hogares japoneses tenían un solo ocupante, según el Instituto Nacional de Investigación sobre Población y Seguridad Social, y se espera que esta proporción alcance el 44.3% en 2050.

En parte, esto refleja una combinación de la caída de las tasas de matrimonio y el aumento del divorcio entre los jóvenes. "Debido a la mayor tasa de divorcios (incluso entre los adultos mayores, el llamado 'divorcio gris' (*jukunen rikon*)), la menor fertilidad y el hecho de que haya más personas que no se

casan, el número de hogares unipersonales ha aumentado de forma constante”, afirma Yumi Shimabukuro, directora del Programa de Políticas Urbanas y Sociales (EMPA) de la Escuela de Asuntos Internacionales y Públicos de la Universidad de Columbia.

Sin embargo, la razón más pertinente es el envejecimiento de la población japonesa. Se estima que para 2050, 10.8 millones de personas mayores vivirán solas, lo que representa el 20.6% de todos los hogares. Este grupo demográfico representa una cantidad desproporcionada de muertes en solitario. De los que murieron solos en casa en la primera mitad de 2024, 28 401 (o el 76.3%) tenían 65 años o más. Las personas mayores de Japón están cada vez más desconectadas de su familia extensa, dice Shimabukuro. “La migración urbana ha provocado que las familias estén separadas geográficamente”, dice. “Más generaciones más jóvenes se han mudado a las ciudades, el aislamiento social de los ancianos también se ha intensificado en las áreas rurales, donde también observamos muertes en solitario”.

Además, “a medida que las estructuras de apoyo tradicionales para el cuidado de los ancianos se han debilitado, la carga ha recaído cada vez más en las políticas públicas”, agrega. “El gobierno japonés ha aumentado la mano de obra extranjera y el uso de tecnología en el sector del cuidado de los ancianos, y ha alentado a más trabajadores a ingresar al sector del cuidado de los ancianos a través de capacitación subvencionada y varios incentivos financieros. Sin embargo, sigue habiendo una escasez significativa de trabajadores de la salud”.

En un artículo publicado en *The Lancet* en 2023, Kazuo Komamura, un médico japonés, afirmó que el país se enfrentaba a una “abrumadora escasez” de trabajadores de la salud, una escasez que se esperaba que empeorara con la aplicación de un nuevo límite de horas extra para el personal a partir de abril de 2024. “El sistema médico japonés se mantiene gracias al santo autosacrificio de los trabajadores médicos”, escribió Komamura. De hecho, un informe del Ministerio de Bienestar Social de julio pronosticó una escasez de 570 000 cuidadores para 2040 como resultado del rápido envejecimiento de la población japonesa.

También existe una reticencia a imponer una carga adicional a los miembros de la familia extendida con dificultades económicas, señala Kim. “Para tener derecho a la asistencia pública, los funcionarios de bienestar social suelen llamar a todos los familiares de una persona que tienen un deber de cuidado de parentesco”, explica. “Eso ejerce presión sobre la familia, que puede estar agobiada por su propia pobreza, y por eso [las personas mayores] pueden no buscar asistencia pública porque no quieren que se contacte con sus familiares. Eso crea un círculo vicioso”. A esto se suma el aumento de las políticas públicas y el discurso en torno a la idea del “envejecimiento responsable”, añade, en el que se anima a las personas a hacerse responsables de su propia salud, atención e incluso de los preparativos para el final de la vida en lugar de dejar una carga para su familia o el estado. “Esa es una enorme presión social”.

Las autoridades japonesas han realizado esfuerzos continuos para abordar las muertes en solitario. Ya en 2007, el gobierno presentó su Proyecto para la promoción de la prevención de muertes en aislamiento, en el que el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social investigó cómo reducir las muertes en solitario a cero. Las recomendaciones incluían sistemas de seguimiento locales y la creación de un control de bienestar utilizando recursos de la comunidad local.

Desde entonces, muchos municipios locales han promulgado tales medidas, a menudo conocidas como *mimamori* o “vigilancia de los ancianos”, dice Kim. Se instalan sistemas de vigilancia en los hogares, redes de voluntarios visitan con frecuencia a las personas mayores que viven solas y se les facilitan contactos directos para que se pongan en contacto con ellos en caso de que surja algún problema. “Todo esto se ha expandido mucho desde 2008”.

Pero, aunque estas medidas de base pueden acortar el tiempo que lleva detectar a quienes han muerto solos en casa, hacen poco por abordar el aislamiento y la desconexión que lo preceden. Una encuesta reciente del gobierno nacional mostró que el 40% de la gente en Japón se siente sola al menos ocasionalmente. “Se informa que más de un millón de personas están deprimidas, aunque la concienciación, el diagnóstico y el tratamiento de la salud mental aún están rezagados”, agrega Shimabukuro. “En los últimos años han surgido una serie de problemas sociales relacionados con la salud mental, como los *hikikomori* (personas que se encierran en casa para excluir los contactos sociales). No es sorprendente que Japón tenga una de las tasas de suicidio más altas entre los países de la OCDE, alrededor de 20 000 cada año, por lo que la soledad y el aislamiento están dando como resultado una pérdida significativa de vidas y de producción económica en el país”.

Como resultado, se reconoce que las políticas deberán ir más allá. En abril, Japón promulgó su Ley de Promoción de Políticas para la Soledad y el Aislamiento, una política que posiciona el aislamiento como un problema para la sociedad en su conjunto y obliga a los gobiernos locales a tomar medidas para la creación de grupos de apoyo dedicados a quienes enfrentan la soledad. La legislación también prevé

que el gobierno central proporcione capacitación a trabajadores de apoyo especializados para abordar la soledad en su área, así como la creación de una base de datos colectiva para medidas efectivas.

Es un paso positivo en la dirección correcta, cree Naoki Kondo, profesor y director del Departamento de Epidemiología Social, Facultad de Medicina y Facultad de Salud Pública de la Universidad de Kioto, y uno de los miembros del equipo que trabajó en la legislación. Ya se ha realizado "una promoción política para prevenir el aislamiento y crear más oportunidades de participación social para los adultos mayores", dice. Cita los 400 oku yenes (30 000 millones de dólares) en incentivos para los funcionarios locales que creen *kayoi-no-ba*, o salones comunitarios. "En un principio, su objetivo era evitar la necesidad de cuidados a largo plazo, pero con el tiempo estos lugares resultan bastante eficaces para prevenir el aislamiento y la soledad. Ahora se está debatiendo la ampliación de estos programas a las generaciones más jóvenes".

Sin embargo, por ahora, el concepto de muerte en solitario cobra una gran importancia en la sociedad japonesa. "En Japón, que es una sociedad colectiva, la muerte en solitario se considera una de las peores formas de morir", señala Ozawa-de Silva. "La forma en que los medios de comunicación informan sobre el *kodokushi* muestra la ansiedad y el miedo que rodea a la muerte en solitario en Japón. Se considera una epidemia social y, debido a las bajas tasas de matrimonio y natalidad, el fenómeno no hará más que aumentar".

Tatum, Megan. Japan's lonely deaths: a social epidemic. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2034 – 2035, 2024.

Inversiones tempranas para la salud y el desarrollo de los niños

Después de los primeros 1000 días de vida que abarcan desde la concepción hasta los dos años de edad, los siguientes 1000 días de la vida de un niño, de los 2 a los 5 años de edad, ofrecen una ventana de oportunidad para promover entornos de cuidado y crianza, establecer conductas saludables y aprovechar los avances tempranos para sostener o mejorar las trayectorias de un desarrollo saludable.

Catherine E Draper, Aisha K Yousafzai, Dana C McCoy, Jorge Cuartas, Jelena Obradović, Sunil Bhopal y otros han elaborado el primero de una serie de dos documentos sobre el desarrollo de la primera infancia y los próximos 1000 días, que se centra en la transición a los próximos 1000 días del ciclo de vida, describe por qué este período de desarrollo es importante, identifica los entornos de cuidado, los riesgos y los factores de protección que dan forma al desarrollo de los niños, estima el número de niños que reciben un cuidado cariñoso y sensible adecuado y examina si las intervenciones actuales están satisfaciendo las necesidades de los niños. El documento 2 se centra en el coste de la inacción y las implicaciones de no invertir en los próximos 1000 días. En los países de ingresos bajos y medios (PIBM), solo 62 millones de niños de 3 y 4 años (25.4%) reciben actualmente un cuidado cariñoso y sensible adecuado durante los próximos 1000 días, lo que deja a 181.9 millones de niños expuestos a riesgos que ponen en peligro su desarrollo saludable. Los aportes en las dimensiones del cuidado cariñoso de salud, nutrición, protección, atención receptiva y aprendizaje varían sustancialmente entre países. En los países de ingresos bajos y medios, aunque el 86.2% de los niños tienen un peso saludable en este período, menos de uno de cada tres niños tiene acceso a estimulación del desarrollo o está protegido del castigo físico, y solo el 38.8% tiene acceso a servicios de atención y educación en la primera infancia. La investigación sobre intervenciones en los países de ingresos bajos y medios en los próximos 1000 días es escasa. La continuidad de la atención cariñosa y sensible apropiada para el desarrollo, la coordinación entre los sectores de la salud, la educación y la protección, y la implementación de intervenciones para apoyar a los cuidadores y mejorar la calidad de la educación y la atención siguen siendo las principales prioridades en este período. Estos sectores desempeñan un papel clave en la promoción de la atención y la educación tempranas de calidad para este grupo de edad, lo que ayudará a maximizar el potencial y las oportunidades de desarrollo de los niños a nivel mundial y ayudará a avanzar hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Draper, Catherine E et al. The next 1000 days: building on early investments for the health and development of young children. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2094 – 2116, 2024.

Mortinatos a nivel mundial, regional y nacional a las 20 semanas de gestación o más en 204 países y territorios, 1990-2021

El mortinato es un resultado adverso del embarazo devastador y, a menudo, evitable. Monitorizar los niveles y las tendencias de mortinatos, de una manera integral que no deje a nadie sin contar, es imperativo para continuar avanzando en la reducción de la pérdida del embarazo. Este análisis, realizado como parte del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD) 2021, tuvo en cuenta metódicamente diferentes definiciones de muerte fetal intrauterina con el objetivo de estimar de manera integral todos los casos de muerte fetal intrauterina de 20 semanas o más en 204 países y territorios desde 1990 hasta 2021.

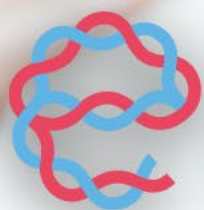
Se extrajeron datos sobre muerte fetal intrauterina de 11 412 fuentes en 185 de los 204 países y territorios, incluidas 234 encuestas, 231 estudios publicados, 1633 informes de estadísticas vitales y 10 585 combinaciones únicas de ubicación y año de los sistemas de registro civil. Este conjunto de datos final comprendía 11 definiciones diferentes, que se ajustaron para que coincidieran con dos umbrales de edad gestacional: 20 semanas o más (referencia) y 28 semanas o más (para comparaciones). Los autores modelaron la relación entre la tasa de mortinatos y la tasa de mortalidad neonatal con regresión de proceso gaussiano espaciotemporal para cada ubicación y año, y luego usaron las evaluaciones finales de GBD 2021 de fertilidad y mortalidad neonatal por todas las causas para calcular el total de mortinatos. Los análisis secundarios evaluaron la cantidad de mortinatos no detectados con la definición de edad gestacional más restrictiva, las tendencias en mortinatos en función del índice sociodemográfico y el progreso en la reducción de mortinatos en relación con las muertes neonatales.

En 2021, la tasa mundial de mortinatos fue de 23.0 (intervalo de incertidumbre del 95% [IU] 19.7–27.2) por cada 1000 nacimientos (mortinatos más nacidos vivos) a las 20 semanas de gestación o más, en comparación con 16.1 (13.9–19.0) por cada 1000 nacimientos a las 28 semanas de gestación o más. La tasa mundial de mortalidad neonatal en 2021 fue de 17.1 (14.8–19.9) por cada 1000 nacidos vivos, lo que corresponde a 2.19 millones (1.90–2.55) de muertes neonatales. El número estimado de mortinatos que se produjeron a las 20 semanas de gestación o más disminuyó de 5.08 millones (IC del 95% 4.07–6.35) en 1990 a 3.04 millones (2.61–3.62) en 2021, lo que corresponde a una reducción del 39.8% (31.8–48.0), que quedó por detrás de una mejora mundial de las muertes neonatales del 45.6% (36.3–53.1) para el mismo período (frente a 4.03 millones [3.86–4.22] de muertes neonatales en 1990). En Asia meridional y África subsahariana, los mortinatos representaron el 77.4% (2.35 millones de 3.04 millones) del total mundial, lo que supone un aumento respecto del 60.3% (3.07 millones de 5.08 millones) en 1990. En 2021, 0.926 millones (0.792–1.10) de mortinatos, lo que corresponde al 30.5% del total mundial (3.04 millones), se produjeron entre las 20 y las 28 semanas de gestación, con una variación sustancial a nivel de país.

A pesar de la disminución gradual de los mortinatos a nivel mundial entre 1990 y 2021, el número total de mortinatos sigue siendo sustancialmente alto. Contabilizar todos los mortinatos es fundamental para avanzar, ya que casi un tercio (cerca de 1 millón en total) quedan sin contabilizar en el umbral de las 28 semanas o más. Estos hallazgos llaman la atención sobre el progreso diferencial en la reducción de la mortinatalidad, con una alta carga concentrada en países con bajo nivel de desarrollo. La escasa disponibilidad de datos y la mala calidad de los mismos limitan la capacidad para contabilizar con precisión la mortinatalidad en muchos lugares. Es urgente abordar las desigualdades en la cobertura universal de salud materna, fortalecer la calidad de la atención de salud materna y mejorar la solidez de los sistemas de datos para reducir la carga mundial de mortinatalidad.

Financiación: Fundación Bill y Melinda Gates.

Comfort, Haley et al. Global, regional, and national stillbirths at 20 weeks' gestation or longer in 204 countries and territories, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, Volume 404, Issue 10466, 1955 – 1988, 2024.



eurospes
health



Aging

¿Por qué comer menos retrasa el envejecimiento?

Un compuesto natural que interviene en la digestión alarga la vida de las moscas y hace que los ratones viejos parezcan más jóvenes. Durante décadas, los investigadores han intentado desentrañar por qué una reducción severa y prolongada de la ingesta calórica prolonga la vida de muchos animales. Ahora, un equipo ha descubierto una molécula que podría proporcionar restricción calórica en una pastilla, al menos para moscas y gusanos. La molécula, llamada **ácido litocólico**, es producida por bacterias en el intestino y ayuda a la digestión de las grasas. En dos artículos publicados el 18 de diciembre en *Nature*, los investigadores demuestran que el ácido litocólico puede prolongar la vida de los nematodos (*Caenorhabditis elegans*) y las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*), y hacer que los ratones viejos recuperen su vitalidad.

Todavía no hay pruebas de que tomar ácido litocólico tenga el mismo efecto en los seres humanos. En dosis altas, podría ser tóxico.

El estudio del envejecimiento y la longevidad está plagado de afirmaciones de que ciertos compuestos prolongan la vida, afirmaciones que no resistieron un escrutinio más minucioso. Pero los artículos son notablemente exhaustivos, dice Nicholas Schork, investigador principal del Consorcio de Longevidad del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de Estados Unidos y genómico del Instituto de Investigación Genómica Traslacional en Phoenix, Arizona. "Me parecieron muy convincentes", dice Schork, que no participó en los trabajos. "Fueron mucho más allá de lo que muchos otros grupos han hecho para hacer afirmaciones sobre posibles beneficios para la salud".

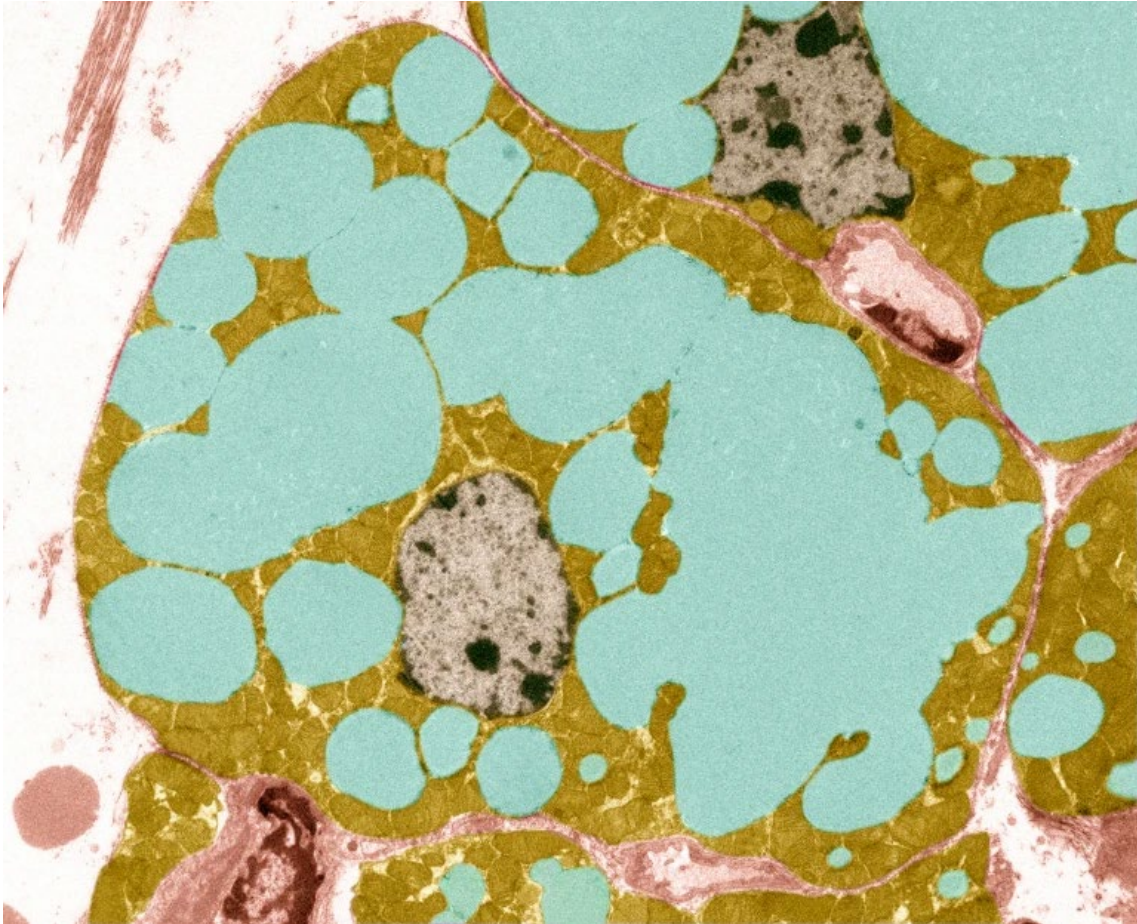
En estudios anteriores se ha demostrado que la restricción calórica puede prolongar la vida de una variedad de animales, incluidos nematodos, moscas, ratones y algunos primates. Se sabe que una proteína llamada AMPK se activa con la restricción calórica y desempeña un papel crucial en sus efectos beneficiosos. Pero el hambre constante no es el único precio de la restricción calórica, que puede implicar reducir la ingesta calórica a más de la mitad; los estudios también la han vinculado con la pérdida de masa muscular magra, la dificultad para regular la temperatura corporal y posiblemente un mayor riesgo de infección, dice Andrea Di Francesco, que estudia la biología del envejecimiento en *Calico Life Sciences*, una empresa de biotecnología en *South San Francisco*, California.

El bioquímico Sheng-Cai Lin de la Universidad de Xiamen en China y sus colaboradores decidieron examinar los innumerables cambios metabólicos causados por la restricción calórica en ratones para buscar compuestos que puedan activar la AMPK. Fue una tarea abrumadora: la mayoría de los compuestos producidos durante las reacciones metabólicas cambian en abundancia durante la inanición o la restricción calórica, dice Lin. "Adoptamos un enfoque de fuerza bruta".

El equipo analizó minuciosamente más de 200 compuestos cuyos niveles aumentaron después de la restricción calórica, probando cada uno para determinar si podía activar la AMPK. De los seis que podían, uno lo hizo en niveles similares a los encontrados en ratones después de la restricción calórica. Ese fue el ácido litocólico, una sustancia química que se encuentra en el líquido digestivo llamado bilis. Luego, el equipo alimentó con ácido litocólico a nematodos, moscas de la fruta y ratones. Las moscas de la fruta y los nematodos vivieron significativamente más que aquellos que no habían consumido ácido litocólico añadido. El efecto sobre la longevidad de los ratones no fue estadísticamente significativo, pero el equipo descubrió que los ratones que fueron alimentados con ácido litocólico eran más jóvenes en términos de fuerza de agarre y composición muscular, así como una variedad de otros parámetros. Ese hallazgo es suficiente para estar entusiasmados, dice Schork. "El ácido litocólico, al igual que la restricción dietética, indujo beneficios para la salud", dice.

Lin y su equipo continuaron aprendiendo más sobre cómo el ácido litocólico activa la AMPK, e identificaron otra proteína, llamada TULP3, que actúa como receptor del ácido.

Un próximo paso, dice Schork, sería probar esta respuesta en ratones con una variedad de antecedentes genéticos. Un estudio publicado en octubre descubrió que el origen genético puede tener un impacto aún mayor en la esperanza de vida que la restricción calórica. Ha habido indicios en estudios anteriores de que el ácido litocólico y otros compuestos de la bilis podrían ser importantes en la restricción calórica, dice Di Francisco. En particular, menciona un estudio que encontró altos niveles de ácido litocólico en centenarios japoneses. Aun así, dice Lin, todavía no está claro qué efectos tendría el ácido litocólico en la esperanza de vida y los años de buena salud de las personas. El equipo ahora está realizando estudios en primates no humanos para aprender más sobre el mejor momento y la dosis para administrar ácido litocólico.



El tejido graso (coloreado artificialmente) se reduce mediante una reducción calórica estricta y a largo plazo. Una molécula recientemente identificada imita los efectos antienviejecimiento de esta dieta. Crédito: Steve Gschmeissner/SPL.

Heidi Ledford. *Nature*, 18 Dec 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04220-5>

Qu, Q. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08329-5> (2024).

Las neuronas envejecidas no registran la necesidad de energía

Como fábricas de energía altamente eficientes de la célula, las mitocondrias generan trifosfato de adenosina (ATP), principalmente a través del proceso de fosforilación oxidativa (OXPHOS). En el cerebro de los mamíferos que envejece, el metabolismo mitocondrial comienza a descomponerse, con consecuencias generalizadas para la función neuronal y de los circuitos. La degradación de la vía de la fosforilación oxidativa puede provocar estrés oxidativo y daño mitocondrial durante el envejecimiento. Sin embargo, el proceso por el cual la actividad de la fosforilación oxidativa se degrada y afecta la eficiencia mitocondrial no está claro. **Li et al** demuestran que la excitación neuronal aumenta la transcripción de genes mitocondriales, un proceso que disminuye con la edad en ratones. Sorprendentemente, la restauración del acoplamiento excitación-transcripción en las mitocondrias mejora la función de la memoria, lo que identifica una ruta potencial para revertir el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

El aumento de la transcripción del ADN mitocondrial impulsada por la actividad neuronal mejora la cognición en ratones de edad avanzada, según el estudio de Wenwen Li y colegas.

El envejecimiento se asocia con alteraciones de las funciones mitocondriales. Sin embargo, aún queda por dilucidar por completo cómo afecta el envejecimiento a las mitocondrias de las neuronas. Li et al examinaron el papel de la transcripción mitocondrial en el aprendizaje y la memoria en el hipocampo de ratones jóvenes y viejos e identificaron un fuerte acoplamiento entre la excitación y la transcripción mitocondrial. Este proceso parece verse comprometido en cerebros envejecidos, y aumentar su eficacia contrarrestó el deterioro cognitivo dependiente de la edad en roedores, lo que sugiere un objetivo potencial para combatir el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento.

La coordinación dinámica de la energía y la masa en el cerebro es esencial para comprender la función cognitiva y su evolución con la edad. Las mitocondrias, los centros de energía de la célula, contienen su propio genoma (ADNmt), que codifica componentes clave de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) que produce trifosfato de adenosina para impulsar las funciones neuronales y sinápticas. Sin embargo, sigue sin estar claro cómo se regula la expresión génica mitocondrial durante el procesamiento de la información en el cerebro. Esta pregunta se vuelve particularmente importante con el envejecimiento, ya que los niveles de mtADN en las neuronas disminuyen, coincidiendo con un declive en las funciones sinápticas y neuronales.

Este estudio tuvo como objetivo investigar si la excitación neuronal y sináptica regula la expresión génica mitocondrial de una manera dependiente de la transcripción. Si existe un acoplamiento de transcripción génica mitocondrial dependiente de la excitación (E-TCmito), ¿cuáles son los mecanismos subyacentes y cómo afecta la regulación de este proceso, desencadenado por la actividad mental, a funciones cerebrales como la transmisión sináptica y la memoria? Dado el declive tanto de la función sináptica como de la integridad mitocondrial con el avance de la edad, comprender el E-TCmito podría proporcionar información sobre la compleja interacción entre estos elementos clave implicados en el envejecimiento cognitivo.

Los autores demostraron que la actividad neuronal y sináptica mejora la expresión de mtADN en neuronas excitatorias, un proceso mediado por el influjo de calcio mitocondrial dependiente de la actividad ($[Ca^{2+}]_{mito}$) y los mecanismos de control transcripcional que involucran a la proteína quinasa II dependiente de Ca^{2+} -calmodulina mitocondrial (CaMKII_{mito}) y la proteína de unión al elemento de respuesta Ca^{2+} /cAMP (CREB_{mito}). Específicamente, la activación neuronal induce la fosforilación del uniportador de calcio mitocondrial (MCU) a través de CaMKII_{mito} de una manera dependiente de la actividad, regulando así la retroalimentación de $[Ca^{2+}]_{mito}$. A su vez, este proceso dependiente de la actividad fosforila el factor de transcripción (TF) CREB_{mito} para controlar la transcripción y expresión de mtADN. Por lo tanto, E-TCmito reutiliza moléculas tradicionalmente asociadas con el acoplamiento excitación-transcripción en el núcleo (E-TC_{nuc}) para regular la transcripción del ADN mitocondrial, que puede reclutarse específicamente en áreas dendríticas estrechamente vinculadas a la activación sináptica. Tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, el bloqueo de E-TCmito afectó la expresión de mtADN impulsada por la actividad y alteró profundamente las reservas de energía neuronal, reduciendo la capacidad de satisfacer las demandas sinápticas. Este mecanismo regulador proporciona un control de retroalimentación crucial para mantener la resiliencia sináptica frente a los desafíos de la actividad y desempeña un papel integral en los procesos de

memoria. Los ratones envejecidos exhibieron una disminución de la señalización de calcio mitocondrial dependiente de la actividad y la expresión de mtADN, lo que sugiere una disminución relacionada con la edad en E-TCmito. En particular, la expresión de una forma constitutivamente activa de CREBmito en ratones envejecidos restauró la expresión de mtADN dependiente de la actividad, aumentó las reservas de energía neuronal y mejoró el rendimiento de la memoria, lo que sugiere una posible estrategia para mitigar el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Este estudio revela el papel fundamental de E-TCmito en la regulación de la expresión génica mitocondrial en respuesta a la actividad neuronal y sináptica y a las experiencias mentales, y muestra que E-TCmito funciona de manera diferente al acoplamiento clásico de excitación-transcripción en el núcleo (E-TCnuc). Destaca cómo E-TCmito, dependiente de la edad, mantiene las reservas de energía neuronal, mantiene la resiliencia sináptica y apoya la memoria al regular las mitocondrias de una manera impulsada por la actividad. Estos hallazgos sugieren que dirigirse a E-TCmito podría ofrecer un enfoque terapéutico para contrarrestar el deterioro cognitivo relacionado con la edad, abriendo vías valiosas para futuras investigaciones sobre el envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas.

Deniz Bingul and Scott F. Owen. Aged neurons don't register energy need. Neuronal activity and mitochondrial gene expression become decoupled in aged mice. Science, 19 Dec 2024, Vol 386, Issue 6728, pp. 1349-1350. DOI: [10.1126/science.adu4935](https://doi.org/10.1126/science.adu4935)

Wenwen Li et al. Boosting neuronal activity-driven mitochondrial DNA transcription improves cognition in aged mice. Science, 20 Dec 2024, Vol 386, Issue 6728. DOI: [10.1126/science.adp6547](https://doi.org/10.1126/science.adp6547).



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 5

Epigenética del Desarrollo Cerebral

Ramón Cacabelos

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

Índice:

- Introducción
- Mutaciones en genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética
- Epifirmas
- Desarrollo cerebral
- Epigenética de la neurogénesis y el desarrollo neuronal
- Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de otras estructuras/funciones cerebrales
- Células gliales
- Interneuronas
- Inervación de las neuronas motoras
- Sistemas somatosensoriales

Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son un grupo de síndromes heterogéneos con alteraciones funcionales del sistema nervioso central (SNC) causadas por la interrupción de procesos esenciales durante el desarrollo cerebral. Los TND incluyen el trastorno del espectro autista (TEA), la discapacidad intelectual (DI), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la epilepsia, los trastornos mendelianos epigenéticos y una gran cantidad de TND poco frecuentes. Existe un aumento aparente en las tasas de prevalencia de los TND en todo el mundo (DI, 0.63%; TDAH, 5-11%; TEA, 0.70-3%) (Diamanti et al., 2022). Los mecanismos patogénicos que conducen a los TND son diversos, incluidos los defectos mendelianos, los trastornos de impronta, la desregulación epigenética, los elementos intrauterinos nocivos, el daño cerebrovascular y los factores placentarios (Durbagula et al., 2022).

La desregulación epigenética impulsada por factores ambientales adversos se ha documentado en los TND como el posible agente etiológico de su aparición. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado en los epigenomas de los probandos en lugar de en una posible desregulación epigenética que surge en sus madres e influye en el desarrollo neurológico durante el embarazo. Lintas et al (2023) analizaron el perfil de metilación de cuatro genes bien conocidos involucrados en el desarrollo neurológico (BDNF, RELN, MTHFR y HTR1A) en las madres de 45 niños de la misma edad con SA (síndrome de Asperger), TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y con desarrollo normal, y encontraron un aumento significativo de la metilación en el promotor de los genes RELN y HTR1A en las madres con SA en comparación con las madres con TDAH y las madres control sanas. Para el gen MTHFR, la metilación del promotor fue significativamente mayor en las madres con SA en comparación con las madres sanas.

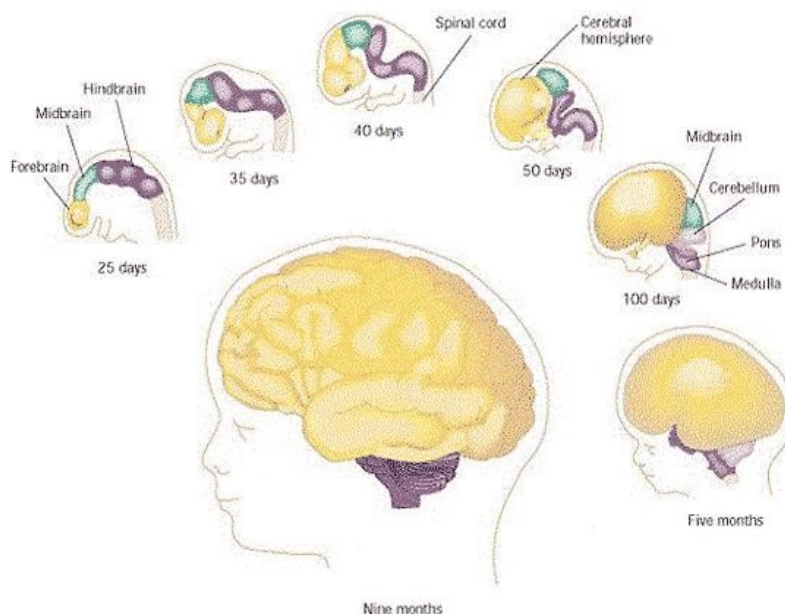
La restricción del crecimiento intrauterino, causada por factores intrauterinos adversos, es una condición que impide el desarrollo fetal normal. Esto afecta tanto a corto como a largo plazo a los TND, y conlleva daño de la materia gris y blanca, disminución del volumen cerebral y mecanismos patogénicos asociados (apoptosis neuronal, neuroinflamación, estrés oxidativo, toxicidad excitatoria, alteración de la barrera hematoencefálica y desregulación epigenética) (Wan et al., 2021).

Algunos TND están claramente relacionados con defectos genéticos puntuales con aparente transmisión mendeliana, pero la gran mayoría de los TND, incluso los más raros, encajan mejor en el concepto de enfermedades complejas, poligénicas y multifactoriales en las que los defectos genómicos, las alteraciones epigenéticas y los factores ambientales convergen para dar lugar a un fenotipo específico. Las grandes deleciones y duplicaciones cromosómicas estructurales, denominadas variantes del número de copias (CNV), desempeñan un papel en la patogenia de los TND a través de efectos sobre la dosis genética. Muchos trastornos genómicos surgen de grandes reordenamientos cromosómicos estructurales en pacientes con TND (Rooney y Sadikovic, 2022).

Hyblova et al (2022) analizaron datos de 6422 muestras de pacientes de pruebas prenatales no invasivas con una resolución de detección de CNV de 200 kb para el genoma materno e identificaron 942 CNV distintas, 328 de las cuales ocurrieron repetidamente.

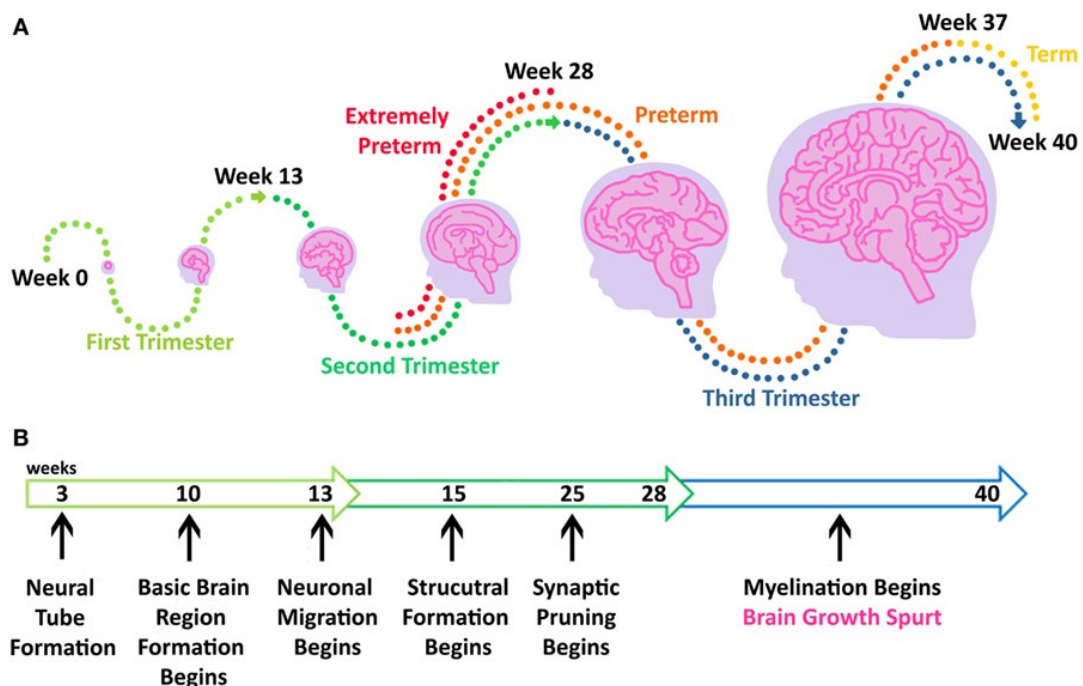
Los cambios muy sutiles en la maquinaria epigenética pueden provocar que los trastornos neurodegenerativos comprometan toda la vida de los sujetos afectados. Además, los fenotipos influidos por el medio ambiente pueden transmitirse a lo largo de varias generaciones. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación de los pares de citosina-guanina (CpG) del ADN, pueden ser portadoras de información hereditaria. A nivel de población, se espera que el estado de metilación de dichos sitios CpG hereditarios siga una distribución trimodal, y su modo de herencia debería ser mendeliano. Zaghloul et al identificaron un total de 955 sitios CpG que mostraron una distribución trimodal y confirmaron la trimodalidad en un estudio de 1805 caucásicos no emparentados. De 955 sitios CpG, el 99.9% mostró un patrón de herencia mendeliano estricto y no tenía ningún SNP dentro de los 110 nucleótidos del sitio CpG por diseño. Sin embargo, en el 97% de estos casos se encontró un SNP que actuaba en cis distal dentro de una ventana de ± 1 Mbp, lo que explicaba la distribución CpG observada, excluyendo la hipótesis de herencia epigenética para estos sitios trimodales claramente definidos. En el 46% de todos los casos, el SNP asociado a CpG más cercano se encontraba a más de 1000 pb del sitio CpG. La metilación de CpG se mantiene a lo largo de distancias genómicas mayores y casi la mitad de los SNP asociados con estos sitios trimodales también están asociados con la expresión de genes cercanos, lo que implica un efecto regulador de estos sitios CpG trimodales.

Las proteínas que contienen bromodominios (BCP) participan en la iniciación y el desarrollo de los trastornos de la personalidad. El bromodominio (Brd) de las BCP se identificó originalmente como un dominio que se une específicamente a los residuos de acetil-lisina en el extremo N-terminal de las proteínas histonas. Otros dominios de las BCP son responsables de la unión de proteínas asociadas para formar complejos reguladores. Una vez que estos complejos se ensamblan, las BCP alteran los estados cromosómicos y regulan la expresión génica. Algunos complejos de BCP se unen a los nucleosomas, participan en la regulación de la transcripción basal e influyen en la transcripción de muchos genes. Algunas BCP funcionan como una plataforma de reclutamiento o andamiaje a través de sus sitios de unión de Brds. Otras son reclutadas para formar un complejo para unirse a los sitios de unión de sus parejas. La regulación mediada por estas proteínas es especialmente crítica durante el desarrollo normal y anormal. Los BCP reguladores están asociados con los TND, incluidos el retraso mental, el síndrome del cromosoma X frágil (FRX), el síndrome de Williams (WS), el síndrome de Rett y el síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS) (Li et al., 2013).



Vogel et al (2020) estudiaron la secuenciación del genoma completo de 49 muestras de corteza humana de 3 TND diferentes (trastorno del espectro autista, síndrome de Rett y síndrome Dup15q) y encontraron regiones metiladas diferencialmente (DMR) exclusivas de cada tipo de TND pero con funciones reguladoras compartidas en neuronas y microglía. Las DMR de los TND se enriquecieron

en las regiones promotoras y en los sitios de unión de factores de transcripción con sensibilidad a la metilación identificada. Las DMR de los 3 trastornos se enriquecieron en ontologías relacionadas con el desarrollo del sistema nervioso y genes con expresión alterada en el cerebro de trastornos del desarrollo neurológico o neuropsiquiátricos. Los genes asociados con las DMR de los TND mostraron patrones de expresión que indicaban un papel importante para la función microglial alterada durante el desarrollo cerebral. La eliminación de Tip60/KAT5 en las células madre/progenitoras neuronales (CMN) de ratones da lugar a múltiples anomalías en el desarrollo cerebral. La deficiencia de Tip60 en el cerebro embrionario provocó microcefalia, y la proliferación de células en el cerebro en desarrollo se redujo debido a la deficiencia de Tip60. La diferenciación neuronal y la migración neuronal se vieron gravemente afectadas en los cerebros con deficiencia de Tip60. Después de la neurogénesis en los cerebros en desarrollo, la gliogénesis comenzó desde una etapa más temprana del desarrollo en los cerebros con deficiencia de Tip60, lo que indica que Tip60 está involucrado en el cambio de la neurogénesis a la gliogénesis durante el desarrollo cerebral. La formación deficiente de neuroesferas, los defectos de proliferación, los defectos de diferenciación neuronal y la diferenciación astrocítica acelerada en las CMN mutantes se derivan de cerebros embrionarios con deficiencia de Tip60.



Las moléculas de ARN modificadas y los complejos asociados que regulan y leen las modificaciones del ARN desempeñan funciones clave en el sistema nervioso de varios organismos, controlando tanto su desarrollo como su función. Las mutaciones en varios genes humanos que modifican el ARN de transferencia (ARNt) se han relacionado con trastornos neurológicos, en particular con la discapacidad intelectual. La pérdida de modificaciones del ARN altera la estabilidad del ARNt, lo que resulta en una menor eficiencia de traducción y la generación de fragmentos de ARNt, que pueden interferir con las funciones neuronales. Las modificaciones presentes en los ARN mensajeros (ARNm) también desempeñan papeles importantes durante el desarrollo cerebral. Contribuyen al crecimiento y regeneración neuronal, así como a la regulación local de las funciones sinápticas. Los posibles efectos combinatorios de las modificaciones del ARN en diferentes clases de ARN pueden representar un nuevo código para ajustar dinámicamente la expresión génica en los trastornos cerebrales.

Los patrones de herencia de los TND son complejos y muchas alteraciones genéticas incluyen mutaciones *de novo* y variantes raras del número de copias. Los niveles de cuatro microARN salivales implicados en el autismo (miR-125a-5p, miR-148a-5p, miR-151a-3p, miR-28-3p) se pueden utilizar para predecir el retraso del desarrollo neurológico. Los niveles salivares de miR-151a-3p mejoraron la precisión predictiva en comparación con la evaluación clínica asistida por la Encuesta de bienestar en niños pequeños (SWYC) (Hicks et al., 2023).

Una gran serie de trastornos neurológicos no transmisibles pertenecen a un grupo de trastornos mendelianos epigenéticos en los que las mutaciones afectan a diferentes elementos de la maquinaria epigenética.

Mutaciones en genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética

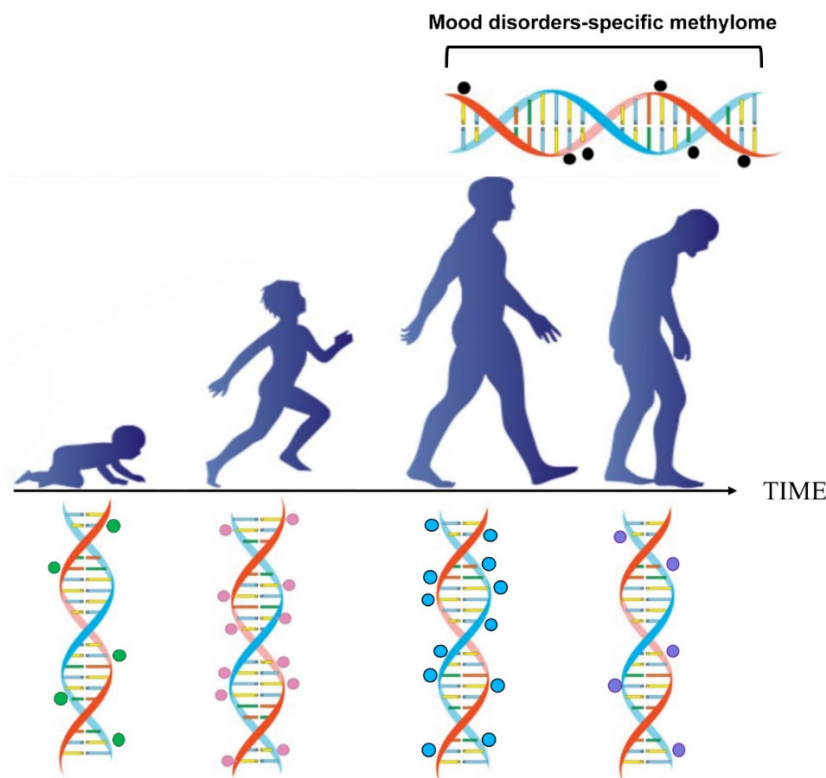
Los trastornos mendelianos epigenéticos (EMD) son un grupo de síndromes de discapacidad intelectual y anomalías congénitas múltiples que resultan de mutaciones en genes que codifican componentes de la maquinaria epigenética. Dentro de esta categoría, las mutaciones genéticas pueden afectar a escritores, borradores o lectores de marcas epigenéticas, y también a remodeladores de cromatina. Muchos EMD caen dentro de la categoría de trastornos del desarrollo neurológico y de impronta, y algunos de ellos pueden manifestarse en adultos. Los EMD que involucran la maquinaria de metilación del ADN se han descrito para escritores y lectores de metilación del ADN: (i) síndrome de Rett, un trastorno ligado al cromosoma X que afecta principalmente a mujeres y que resulta de mutaciones de pérdida de función en un lector de metilación de CpG (MeCP2) (proteína de unión a metil-CpG); (ii) síndrome de microdelección/microduplicación 2q23.1, un síndrome autosómico dominante con delección/duplicación en el *locus* MBD5, que codifica una proteína de unión a metil-CpG; (iii) síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales (ICF), causado por mutaciones hipomórficas homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen DNMT3B; (iv) neuropatía hereditaria sensorial y autonómica con demencia y pérdida auditiva (HSAN1E) (mutaciones en el exón 20 de DNMT1); (v) ataxia cerebelosa autosómica dominante, sordera y narcolepsia (ADCADN) (mutaciones en el exón 21 de DNMT1). Se han descrito EMD de la maquinaria de histonas para escritores, borradores, lectores y remodeladores de cromatina, incluyendo: (i) síndrome de Kabuki, un rasgo autosómico dominante con mutaciones en los genes de leucemia de linaje mixto 2 (MLL2) (una metiltransferasa de histona H3K4) o desmetilasa específica de lisina 6A (KDM6A); (ii) síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS), un síndrome autosómico dominante causado por haploinsuficiencia de los genes de la enzima histona acetiltransferasa (CREBBP y EP300); (iii) síndrome genitopatelar (GPS) y síndrome de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYS) (mutaciones en la histona acetiltransferasa KAT6B), (iv) síndrome de Wideman-Steiner (WSS) (mutaciones en el gen MLL, histona metiltransferasa H3K4), (v) síndrome de Kleefstra (KLFS) (mutaciones en EHMT1, histona metiltransferasa H3K9), (vi) síndrome de Weaver (WS) (mutaciones en EZH2, histona metiltransferasa H3K27), (vii) síndrome de Sotos (SS) (mutaciones en NSD1, histona metiltransferasa H3K36 y H4K20); (viii) síndrome de braquidactilia-retraso mental (BDMR) (haploinsuficiencia del gen de la histona desacetilasa, HDAC4); (ix) síndrome de Cornelia de Lange 5 (CDLS5) (ligado al cromosoma X) y síndrome de Wilson-Turner (WTS) (ligado al cromosoma X) (mutaciones en la histona desacetilasa HDAC8), (x) síndrome de Claes-Jensen (CJS) (ligado al cromosoma X) (mutaciones en KDM5C, histona desmetilasa H3K4); (xi) síndrome de Kabuki (ligado al cromosoma X) (mutaciones en KDM6A, histona desmetilasa H3K27); (xii) síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X de Siderius (MRXSSD) (mutaciones en PHF8, proteína de dedo del homeodominio vegetal); (xiii) síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann (BFLS) (rasgo recesivo ligado al cromosoma X, mutaciones sin sentido en el gen PHF6, proteína de dedo del homeodominio vegetal); y (xiv) retraso mental y macrocefalia ligados al cromosoma X (mutaciones en BRWD3, proteína que contiene bromodominio). Los EMD de los remodeladores de cromatina incluyen los siguientes: (i) síndrome de alfa-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATRAX) (mutaciones en ATRAX, remodelador de cromatina dependiente de ATP SWI/SNF); (ii) 4 variantes del síndrome de Coffin-Siris: retraso mental autosómico dominante 14 (MRD14) (mutaciones en ARID1A), retraso mental autosómico dominante 12 (MRD12) (mutaciones en ARID1B), retraso mental autosómico dominante 16 (MRD16) (mutaciones en SMARCA4) y retraso mental autosómico dominante 15 (MRD15) (mutaciones en SMARCB1); (iii) síndrome de predisposición a tumores rabdoides 2 (mutaciones en SMARCA4); (iv) schwannomatosis (mutaciones en SMARCB1); (v) síndrome de predisposición a tumores rabdoides 1 (mutaciones en SMARCB1); (vi) síndrome de Nicolaides-Baraitser (mutaciones en SMARCA2); (vii) síndrome del puerto flotante (mutaciones en SRCAP, remodelador de cromatina dependiente de ATP INO80/SWR1); (viii) síndrome CHARGE (mutaciones en CHD7, remodelador de cromatina dependiente de ATP de CHD); y (ix) retraso mental autosómico dominante 21 (MRC21) (mutaciones en CTCF, proteína de dedo de zinc organizadora de cromatina).

Diariamente se identifican nuevas formas de EMD en diferentes partes del mundo, que afectan no solo al sistema nervioso sino también a cualquier forma de tejido orgánico en el que confluyan defectos genéticos, aberraciones epigenéticas y factores ambientales deletéreos.

Epifirmas

Las firmas de metilación del ADN (ADNm) son patrones únicos de alteraciones del ADNm definidos para trastornos poco frecuentes causados por variantes patógenas en genes reguladores epigenéticos. El potencial de las firmas de ADNm ("episignaturas") apenas está comenzando a surgir, ya que hay más de 300 genes reguladores epigenéticos conocidos, aproximadamente 100 de los cuales están vinculados a los trastornos neurodegenerativos. Se han identificado aproximadamente 50 firmas, que han demostrado ser inesperadamente exitosas como herramientas predictivas para clasificar variantes de significado incierto como patógenas o benignas (Chater-Diehl et al., 2021). A pesar de los avances en las tecnologías genómicas, el diagnóstico genético sigue siendo difícil de alcanzar en más de la mitad de los trastornos neurodegenerativos. Ahora se sabe que la epigenómica, y en particular los perfiles de metilación del ADN genómico, están asociados con los defectos genéticos subyacentes en un número creciente de trastornos mendelianos. Estos biomarcadores moleculares, a menudo muy específicos y sensibles, se han utilizado para examinar a estas poblaciones de pacientes, resolver casos clínicos ambiguos e interpretar variantes genéticas de importancia clínica desconocida (Sadikovic et al., 2020).

Los síndromes genéticos con frecuencia presentan características clínicas superpuestas y hallazgos genéticos no concluyentes o ambiguos que pueden confundir el diagnóstico preciso y el tratamiento clínico. Se ha demostrado que un número cada vez mayor de síndromes genéticos tienen patrones únicos de metilación del ADN genómico llamados "episignaturas". Las episignaturas de sangre periférica se pueden utilizar para pruebas de diagnóstico, así como para la interpretación de resultados ambiguos de pruebas genéticas. Levy et al (2021) describieron 19 nuevos trastornos de episignaturas y compararon los hallazgos con 38 episignaturas previamente establecidas para un total de 57 episignaturas asociadas con 65 síndromes genéticos, y demostraron una resolución y especificidad crecientes que van desde complejos proteicos, genes, subgenes, dominios proteicos e incluso episignaturas mendelianas a nivel de nucleótido único. Aref-Eshghi et al (2020) presentaron un enfoque para el mapeo de epifirmas en 42 síndromes genéticos, que ha permitido la identificación de 34 epifirmas robustas específicas de la enfermedad. Kerkhof et al (2022) analizaron el perfil de metilación de una gran cohorte de individuos con cromatinopatías para la detección de epifirmas del síndrome de Wolf-Hirschhorn, el síndrome de Kabuki, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la BAFopatía. Ya se han descrito muchas otras epifirmas en diferentes TND (Sadikovic et al., 2020; Aref-Eshghi et al., 2020).



Desarrollo cerebral

Todos los TND son causados por fallos en el proceso de desarrollo cerebral a lo largo del periodo de gestación; y algunos errores genómicos y epigenéticos pueden surgir en fases previas a la concepción y gestación, con daño selectivo a células madre primordiales que se diferencian en neuronas y/o células de tejidos específicos en los que se expresan los genes defectuosos o cuyo entorno es inadecuado. Por tanto, comprender la epigenética del desarrollo cerebral ayudará a comprender la patogénesis de los TND. Desafortunadamente, el conocimiento actual sobre la epigenética del desarrollo cerebral es muy limitado y fragmentario. En términos generales, la evidencia sugiere que todos los elementos de la maquinaria epigenética (metilación del ADN, modificaciones de histonas, remodelación de la cromatina, regulación de miRNA) participan de forma orquestada en el desarrollo prenatal y postnatal del sistema nervioso. El sistema nervioso de los vertebrados se desarrolla a partir de la placa neural y la cresta neural embrionarias. La redundancia de factores epigenéticos y la letalidad temprana de animales deficientes en componentes epigenéticos críticos plantean grandes desafíos en la caracterización de los factores epigenéticos en el desarrollo neural de los vertebrados. Las células gliales radiales (CGR), como células madre neurales primarias en la corteza de los mamíferos en desarrollo, dan lugar a diversos tipos de neuronas y células gliales de acuerdo con sofisticados programas de desarrollo con una notable precisión espaciotemporal. La regulación de la competencia temporal de las CGR es un mecanismo clave para el desarrollo altamente conservado y predecible de la corteza cerebral. Varios tipos de regulaciones epigenéticas desempeñan un papel clave en la conformación del patrón de expresión génica de las CGR. Las modificaciones epitranscriptómicas regulan la preconfiguración temporal de las CGR al afectar la tasa de recambio y la función de las transcripciones específicas del tipo de célula (Koo et al., 2023).

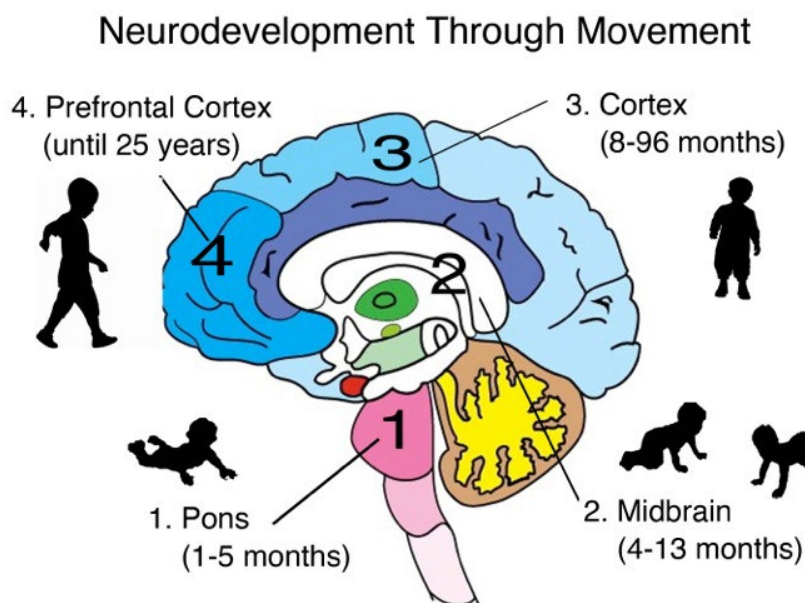
La metilación de la citosina en el quinto carbono (5-metilcitosina; 5 mC; hidroximetilcitosina; 5 hmC) es una marca epigenética esencial vinculada al desarrollo neurológico. Los tejidos cerebrales humanos y de monos muestran 5516 y 4070 *loci*, respectivamente, metilados de forma diferencial e hidroximetilados. La anotación de estos *loci* en el genoma humano reveló genes críticos para el desarrollo del sistema nervioso, la inteligencia y la cognición. Los genes metilados de forma diferencial e hidroximetilados revelaron un enriquecimiento de procesos neuronales e inmunológicos, incluidos la neurogénesis y el desarrollo axonal. Las secuencias que flanquean los *loci* metilados/hidroximetilados diferencialmente contienen un enriquecimiento de sitios de unión para factores de transcripción, lo que indica que la metilación del ADN puede regular la expresión génica al mediar la unión de factores de transcripción en estas transcripciones.

Wang et al (2022) analizaron 2239 muestras con datos de expresión génica y de ADNm en los mismos sujetos humanos y evaluaron las correlaciones entre pares de genes y CpG (GCP) en regiones cis y compararon GCP significativamente correlacionados (cGCP) en diferentes tejidos y cerebros en diferentes grupos de edad. Se identificaron un total de 37 363 cGCP; aproximadamente el 38% de los cGCP se correlacionaron positivamente y la mayoría (>90%) de los cGCP eran específicos del tejido o del desarrollo. La cantidad de GCP analizados en cada tejido varió de 230 087 en los cerebros envejecidos a 46 831 en monocitos. La mayor cantidad de cGCP (16 500) se obtuvo del grupo de desarrollo cerebral y la menor (261) del grupo de envejecimiento cerebral. Se detectaron GCP correlacionados positivamente (pcGCP) y negativamente (ncGCP) en cada conjunto de datos. Los pcGCP representaron entre el 27% y el 41% de los GCP en diferentes tejidos y etapas del cerebro. Cuatro cGCP (CD86-cg04387658, GSTM1-cg10950028, GSTT1-cg04234412, GSTT1-cg17005068) se compartieron en todos los tejidos y están correlacionados negativamente de manera constante. Se examinaron los GCP dependientes de la edad a lo largo del proceso de desarrollo y envejecimiento del cerebro. Los datos del desarrollo cerebral se recogieron de individuos con edades que iban desde la posconcepción (14 semanas) hasta los 25 años cuando el desarrollo cerebral está completo, y los datos del envejecimiento cerebral eran de 25 años a 78 años. En el grupo de desarrollo y envejecimiento cerebral, se probaron 133 901 y 133 218 GCP y 16 500 y 261 GCP se correlacionaron significativamente, respectivamente. De estos cGCP, 6803 eran pcGCP en el grupo de desarrollo cerebral y 71 eran pcGCP en el grupo de envejecimiento cerebral. La mayoría (96%) de los cGCP encontrados en el cerebro en desarrollo eran específicos del grupo de edad de desarrollo. Los cGenes en el cerebro en desarrollo estaban enriquecidos de forma única para las vías de neurogénesis y

diferenciación neuronal y no estaban presentes en los otros grupos cerebrales. Para el grupo de envejecimiento cerebral, el 23% de los cGCP eran específicos. Se descubrió que la anotación funcional de cGenes específicos del cerebro en desarrollo o envejecido era altamente análoga a la de los cGenes totales en el grupo de cerebros correspondiente (Wang et al., 2022).

La propagación de la metilación del ADN a través de la división celular depende del reconocimiento de citosinas metiladas por UHRF1. En la reprogramación de células madre embrionarias de ratón a pluripotencia ingenua (estado fundamental), a pesar de los altos niveles de transcripción de Uhrf1, la proteína es el objetivo de la degradación por el proteasoma, lo que lleva a la pérdida de metilación del ADN. Rushton et al (2022) identificaron las vías de señalización que convergen en UHRF1 y controlan su degradación. Muchos candidatos son enzimas clave en la regulación del metabolismo de la glucosa, el metabolismo de los nucleótidos y la vía Pi3K/AKT/mTOR.

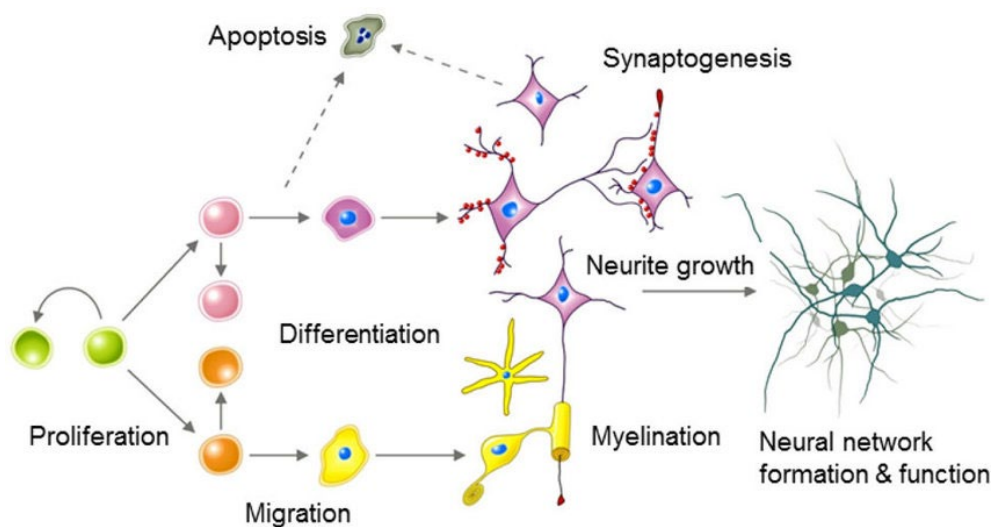
La organización espacial no aleatoria del material cromosómico dentro de los núcleos de las células cerebrales surge como una capa reguladora importante de la organización y función del genoma en la salud y la enfermedad. La organización cromosómica en neuronas y glía sufre cambios altamente dinámicos durante el desarrollo prenatal y posnatal temprano, con potencial de plasticidad a lo largo de una ventana de edad mucho más amplia. Los genomas neuronales 3D de la corteza cerebral y el hipocampo juveniles y adultos experimentan cambios de conformación cromosómica en cientos de *loci* en el contexto del aprendizaje y el enriquecimiento ambiental, la infección viral y la neuroinflamación. Las variaciones estructurales del ADN específicas del *locus*, como microdeleciones, duplicaciones, expansiones de repeticiones e inserciones de retroelementos, tienen el potencial de alterar el panorama epigenómico y transcripcional más amplio mucho más allá de los límites de la variación específica del sitio, lo que destaca la importancia crítica de los contactos intra e intercromosómicos de largo alcance para la función neuronal y glial (Plaza-Jennings et al., 2022).



La neuroinflamación en la corteza prefrontal (CPF) desempeña un papel en la patogénesis de la esquizofrenia, que se ha asociado con la activación inmunitaria materna (MIA). La regulación epigenética está involucrada en la alteración del desarrollo neurológico inducida por la MIA. Su et al (2022) exploraron la modulación de la acetilación de histonas tanto en la neuroinflamación como en la neurotransmisión utilizando un modelo de rata con MIA inducida por la exposición prenatal al ácido polirribonucleosínico-polirribocitidílico (Poli I:C), examinando específicamente aquellos genes que previamente se observó que se veían afectados por la exposición, incluida una subunidad del factor nuclear kappa-B (Rela), el dominio pirina de la familia de receptores similares a Nod 3 (Nlrp3), la subunidad 2A del receptor NMDA (Grin2a), 5-HT2A (Htr2a) y la subunidad β 3 de GABAA (Gabbrb3). Existen cambios globales de acetilación de histonas en H3 (H3ace) y H4 (H4ace) en el PFC de crías

de ratas con exposición prenatal a Poly I:C, y también una mejora de la unión de H3ace y H4ace en la región promotora de RelA, así como correlaciones positivas entre RelA y genes que codifican histonas acetiltransferasas (HAT), incluyendo la proteína de unión a CREB (CBP) y la proteína asociada a E1A p300 (EP300). Aunque no hubo cambios en el enriquecimiento de H3ace o H4ace en la región promotora de Nlrp3, también se observó una mejora significativa de la unión de la histona desacetilasa 6 (HDAC6) en la región promotora de Nlrp3 y una correlación positiva entre Nlrp3 y Hdac6. La modulación epigenética contribuye a la neuroinflamación mediada por NF- κ B/NLRP3 inducida por la exposición prenatal a poli I:C a través de la mejora de la acetilación de histonas de H3ace y H4ace en la activación transcripcional de NLRP3 mediada por RelA y HDAC6.

En el modelo anfibio *Xenopus laevis*, se han estudiado las funciones de los componentes obligatorios no redundantes de todos los complejos de metilación activadores de la histona H3K4 (complejos COMPASS, SET1/MLL) en el desarrollo neuronal temprano, centrándose en Ash2l y Dpy30; estos dos genes regulan la diferenciación mesendodérmica en células madre embrionarias de ratón y causan letalidad embrionaria temprana cuando se eliminan de embriones de ratón. Ash2l y dpy30 son necesarios para la expresión de marcadores neurales y de cresta neural en embriones de neurula tardía de *Xenopus*, pero son prescindibles para la expresión temprana de genes neurales y del borde de la placa neural. Dpy30 y Ash2L se asocian con los factores de transcripción del borde de la placa neural, como Msx1 y Tfap2a. Ash2L y la marca de histona activa H3K4me3 se acumulan en las regiones promotoras del gen de la cresta neural sox10 de una manera dependiente de Tfap2a. Ash2l y Dpy30 interactúan con factores de transcripción específicos para reclutar complejos COMPASS en las regiones reguladoras de los genes de especificación de la cresta neural para controlar su expresión e influir en el desarrollo del sistema nervioso durante la embriogénesis de vertebrados (Mohammadparast et al., 2022).

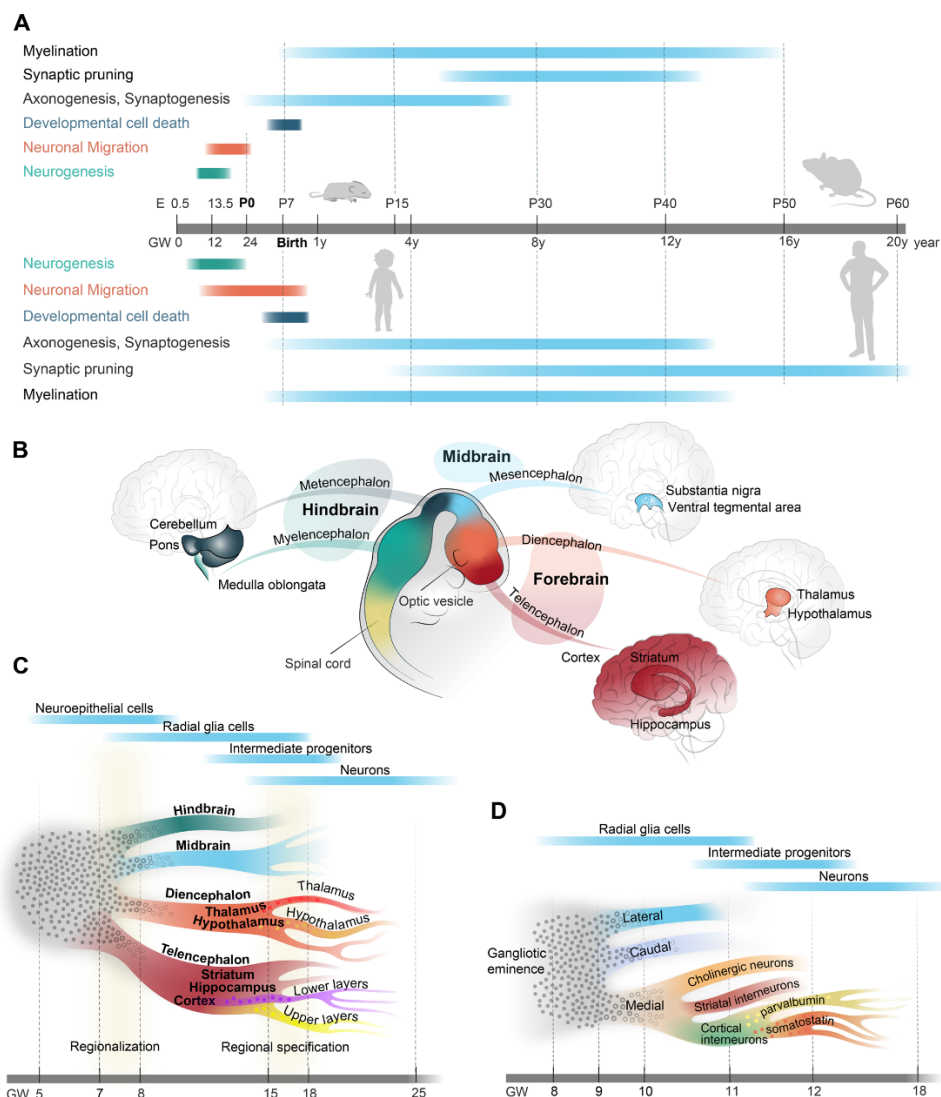


Se generan distintos tipos de células en momentos específicos durante el desarrollo cerebral y están regulados por mecanismos epigenéticos, transcripcionales y epitranscriptómicos. Se sabe que las modificaciones del ARN afectan a muchos aspectos del metabolismo del ARN y se las ha implicado en la regulación de varios procesos biológicos y en enfermedades. La desregulación del epitranscriptoma puede estar significativamente asociada con trastornos neuropsiquiátricos, del desarrollo neurológico y neurodegenerativos. Las modificaciones del ARN, N6-metiladenosina, 5-metilcitidina, pseudouridina, edición del ARN de A a I, 2'O-metilación y su maquinaria asociada participan en el desarrollo del cerebro y en la patogénesis de los trastornos cerebrales (Shafik et al., 2022).

Durante el desarrollo, los sistemas de modelado embrionario dirigen a un conjunto de células pluripotentes inicialmente no comprometidas a diferenciarse en una variedad de tipos de células y tejidos. Una red central de factores de transcripción, como Zelda/POU5F1, Odd-paired (Opa)/ZIC3 y Ocelliless (Oc)/OTX2, se conservan en todos los animales. Opa es esencial para una segunda ola de activación cigótica después de Zelda. Opa y Oc interactúan con regiones reguladoras cis distintas para dar forma a los destinos celulares en la cabeza embrionaria. Los dominios de expresión

superpuestos de Opa y Oc son dinámicos en la región de la cabeza, y ambos factores se transcriben simultáneamente en la etapa de blástula. Un subgrupo de genes unidos a Opa son independientes de Opa en el embrión. Opa compete con Oc por la regulación de un subgrupo de genes más adelante en la gastrulación. Oc se une a potenciadores específicos de la cabeza de forma independiente y los activa en una onda específica de transcripción cigótica, desempeñando papeles distintos en las etapas de blástula y gástrula (Fenelon et al., 2023).

El cerebro fetal porcino crece rápidamente durante los últimos ~ 50 días antes del nacimiento, que es alrededor del día 60 (d60) de gestación porcina. Pero se desconoce qué regula el inicio del crecimiento acelerado del cerebro. Un enfoque de modelado basado en redes neuronales identificó metilaciones específicas que cambiaron de manera mutuamente informativa durante el crecimiento rápido del cerebro fetal. Estas metilaciones estaban significativamente sobrerrepresentadas en características génicas e intergénicas específicas, incluidas las islas CpG, los intrones y las regiones no traducidas. También se identificaron metilaciones con sesgo sexual de sitios polimórficos de un solo nucleótido conocidos en el cerebro fetal durante el crecimiento rápido (Strawn y Behura, 2022).



Las células del cerebro humano en desarrollo se ven afectadas por la adquisición progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que, según se ha informado, contribuyen al mosaicismo somático en el cerebro adulto y se consideran cada vez más una posible causa de trastornos neurogenéticos. El elemento transponible (TE) de copia y pega LINE-1 (L1) se moviliza durante el desarrollo cerebral y, por lo tanto, los TE móviles no autónomos como las familias AluY y SINE-VNTR-Alu (SVA) pueden utilizar la actividad L1 en trans, lo que conduce a inserciones *de novo* que pueden influir en la variabilidad de las células neuronales a nivel genético y epigenético. La presencia o

ausencia de TE en *loci* ortólogos representa marcadores de clado altamente informativos que brindan información sobre las relaciones de linaje entre las células neuronales y cómo evoluciona el sistema nervioso en la salud y la enfermedad. Se cree que los SVA, como la clase "más joven" de retrotransposones específicos de los homínidos que se encuentran preferentemente en regiones ricas en genes y GC, co-regulan de manera diferencial los genes cercanos y exhiben una alta movilidad en la línea germinal humana. Möhner et al (2023) utilizaron el análisis de diferencias representacionales (RDA) junto con la secuenciación profunda para comparar diferentes regiones cerebrales con respecto a los patrones de inserción *de novo* SINE-VNTR-Alu y detectaron integraciones somáticas *de novo* de SVA en todas las regiones cerebrales humanas.

La mayoría de las inserciones *de novo* se pueden atribuir a linajes de telencéfalo y metencéfalo, ya que la mayoría de las integraciones examinadas son exclusivas de diferentes regiones cerebrales. Las inserciones *de novo* de SVA ocurren en la línea germinal y en las células cerebrales somáticas en regiones objetivo similares, lo que sugiere que los modos de retrotransposición similares son efectivos en la línea germinal y el soma.

El folato es una vitamina esencial del grupo B y un donante de metilo clave con importantes funciones biológicas, incluida la regulación de la metilación del ADN. El desarrollo neurológico y la fisiología normales son sensibles a los niveles celulares de folato. Tanto la deficiencia como el exceso de folato pueden provocar trastornos neurológicos. El folato se ha relacionado con la metilación de la citosina-5 del ARNt (m5C) y la traducción en las mitocondrias de los mamíferos. Xu et al (2022) estudiaron los paisajes de todo el transcriptoma de la modificación de m5C en ARN enriquecidos con poli(A) junto con los perfiles de transcripción y traducción de ARNm para células madre neuronales de ratón (NSC) cultivadas en tres concentraciones diferentes de folato. Las NSC cultivadas en tres concentraciones diferentes de folato mostraron perfiles de metilación de ARNm distintos. Se identificaron cientos de genes traducidos diferencialmente en NSC con deficiencia o suplementación de folato. Los genes traducidos diferencialmente inducidos por un bajo nivel de folato están asociados con la traducción citoplasmática y la función mitocondrial, mientras que los genes traducidos diferencialmente inducidos por un alto nivel de folato están asociados con una mayor proliferación de células madre neuronales. Existe una influencia de todo el transcriptoma del folato en la metilación y traducción de m5C del ARNm en las NSC y un posible vínculo potencial entre la metilación de m5C del ARNm y la traducción del ARNm.

Se sabe que las deficiencias maternas de folato secundarias a una suplementación dietética inadecuada producen defectos en el tubo neural y la médula espinal. Las consecuencias de la deficiencia materna de folato en el desarrollo y la función cerebral de la descendencia más allá de la gestación no están bien definidas. La evidencia respalda que la deficiencia de folato está asociada con un desarrollo neurológico alterado de la descendencia, que incluye un volumen cerebral total más pequeño, un grosor cortical y una sustancia blanca cerebral alterados, neurogénesis alterada y apoptosis neuronal. Algunos de estos cambios se han asociado con una función cerebral alterada en la descendencia con problemas de memoria, función motora, habilidades lingüísticas y psicológicos (Virdi y Jadavji, 2022).

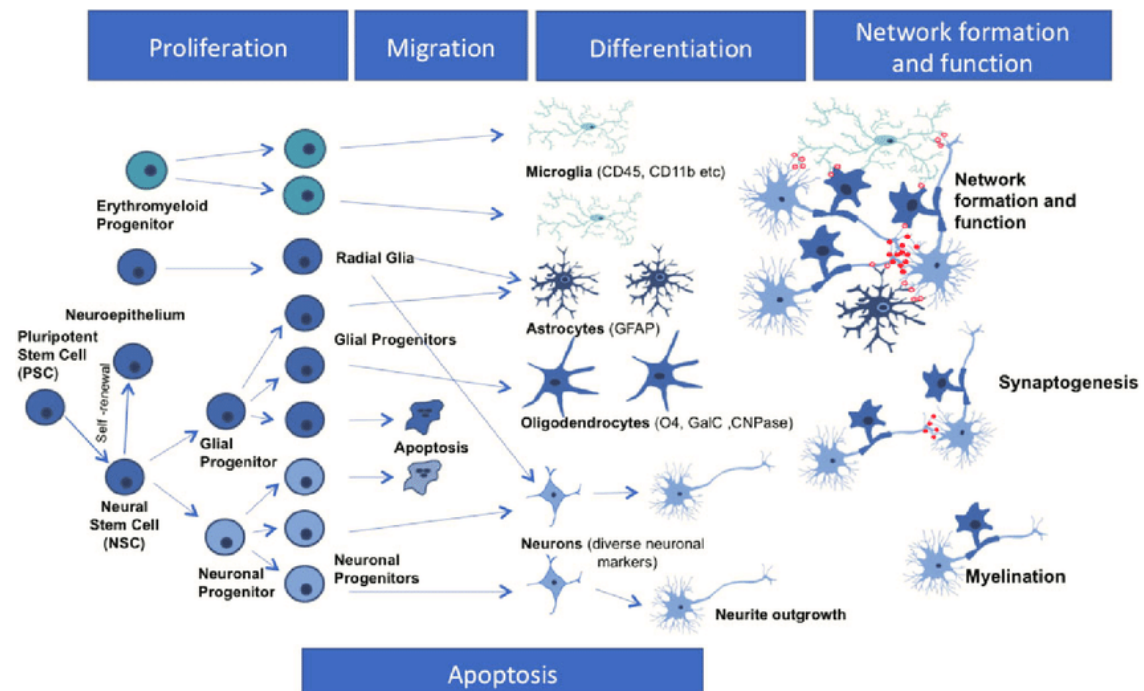
Epigenética de la neurogénesis y el desarrollo neuronal

La neurogénesis es el proceso a través del cual las células madre y progenitoras neuronales generan neuronas. Durante el desarrollo del neocórtex, las células madre y progenitoras dan lugar secuencialmente a neuronas destinadas a diferentes capas corticales y luego pasan a la gliogénesis, lo que da como resultado la generación de astrocitos y oligodendrocitos. La regulación espacial y temporal precisa de la diferenciación de los progenitores neuronales es clave para la formación adecuada de la compleja estructura del neocórtex. Los cambios dinámicos en la expresión génica subyacen al programa de diferenciación coordinado, que permite a las células generar los ARN y las proteínas necesarias en diferentes etapas de la neurogénesis y en diferentes tipos de células. Los mecanismos epigenéticos contribuyen a la regulación de los programas de expresión génica durante el desarrollo neocortical.

El neocórtex en desarrollo en el cerebro de los mamíferos está compuesto por múltiples tipos de células, incluidos los progenitores apicales, los progenitores basales y las neuronas que pueblan tres capas diferentes: la zona ventricular, la zona subventricular y la placa cortical. Las tecnologías

emergentes de células individuales pueden decodificar la heterogeneidad de las poblaciones celulares a nivel del transcriptoma durante el desarrollo cortical.

La quiescencia celular facilita el mantenimiento de las células madre neuronales (CMN) y sus posteriores funciones regenerativas en respuesta a la lesión cerebral y el envejecimiento. La proteína 4 que contiene el dominio de conjunto (SETD4) es un determinante epigenético de la quiescencia celular. Las células SETD4⁺ aparecen antes de la formación del neuroectodermo y contribuyen al desarrollo del cerebro. En el adulto, la inactivación condicional de Setd4 provocó la salida de las células madre neurales, lo que generó neuronas recién nacidas en el bulbo olfatorio y contribuyó a la reparación de los daños. La eliminación prolongada de SETD4 provoca el agotamiento del reservorio de células madre neurales; y la sobreexpresión de SETD4 provoca la entrada en estado de inactividad de las células madre neurales, lo que conduce a la supresión de la neurogénesis (Cai et al., 2022).



Los factores de transcripción Zinc Finger son cruciales para modular varios procesos celulares, incluida la diferenciación. El gen lector de cromatina Zinc Finger MYND (Myeloid, Nervy y DEAF-1) tipo 8 (ZMYND8), un gen que responde al ácido retinoico todo trans (ATRA), desempeña un papel crucial en la promoción de la expresión de genes comprometidos con el linaje neuronal. ZMYND8 promueve la diferenciación neuronal al regular positivamente la isoforma del gen codificador de la proteína MAPT canónica, un actor clave en el desarrollo axonal de las neuronas. ZMYND8 modula el cambio de isoforma génica silenciando epigenéticamente regiones reguladoras clave dentro del gen MAPT, suprimiendo así la expresión de isoformas no codificantes de proteínas como MAPT213. La eliminación genética de ZMYND8 condujo a un aumento de MAPT213 que potencialmente suprimió la expresión de la transcripción codificante de la proteína MAPT parental relacionada con los programas de diferenciación neuronal. La expresión ectópica de MAPT213 condujo a la represión de la transcripción codificante de la proteína MAPT. De manera similar, también se observó la regulación de la transcripción impulsada por ZMYND8 en otros genes promotores de la diferenciación neuronal (Adhikary et al., 2022).

La metilación del ADN en las neuronas está directamente relacionada con la regulación y maduración del genoma neuronal. A diferencia de otros tejidos, las neuronas de vertebrados acumulan altos niveles de metilación atípica del ADN en el contexto de la secuencia CH (mCH) durante el desarrollo cerebral posnatal temprano. Martin et al (2023) investigaron hasta qué punto las neuronas derivadas *in vitro* de células madre pluripotentes de ratón y humanas recapitulan los patrones de metilación del ADN *in vivo*. Si bien las neuronas derivadas de células madre pluripotentes humanas no acumularon mCH ni en cultivos 2D ni en modelos organoides 3D incluso después de un cultivo prolongado, las neuronas corticales derivadas de células madre de ratón adquirieron niveles *in vivo* de mCH durante un período de

tiempo similar tanto en cultivos de neuronas primarias como en desarrollo *in vivo*. La deposición de mCH en neuronas derivadas de mESC coincidió con un aumento transitorio de Dnmt3a, precedido por el marcador posmitótico Rbfox3 (NeuN), se enriqueció en la lámina nuclear y se correlacionó negativamente con la expresión génica. Los patrones de metilación diferían sutilmente entre las neuronas derivadas de células madre embrionarias *in vitro* y las neuronas *in vivo*, lo que sugiere la participación de procesos adicionales no autónomos de las células. Las neuronas derivadas de células madre embrionarias de ratón, a diferencia de las de los humanos, pueden recapitular el paisaje único de metilación del ADN de las neuronas adultas *in vitro* en marcos temporales manejables experimentalmente.

Las proteínas de translocación Ten-eleven (TET) son reguladores críticos de la expresión génica. La oxidación del ADN mediada por TET desempeña papeles importantes en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, especialmente en el desarrollo tumoral y neuronal. Las proteínas TET ejecutan la conversión enzimática escalonada de 5-metilcitosina (5mC) a 5-hidroximetilcitosina (5hmC), 5-formilcitosina (5fC) y 5-carboxilcitosina (5caC). Las proteínas TET también poseen actividad no enzimática, a través de la interacción con algunos modificadores epigenéticos. Las actividades duales de las proteínas TET son importantes en el desarrollo neuronal.

La proteína-2 del dominio de unión a CpG de metilo (MeCP2) es un factor de silenciamiento en secuencias de ADN metiladas. MeCP2 también puede unirse a secuencias no metiladas y coordinar la activación génica. MeCP2 muestra amplios patrones de unión en todo el genoma, con altos niveles de expresión similares a la histona H1 en las neuronas. Se producen cambios sutiles en la expresión génica en el cerebro en ausencia de MeCP2. Se han identificado microARN que interactúan con MeCP2 en neuronas corticales primarias de ratón. Los microARN que interactúan con MeCP2 pueden dirigirse a genes expresados de forma diferencial, que modulan su unión con la cromatina y regulan la expresión génica.

Las proteínas del grupo Polycomb (PcG) regulan el estado epigenético de los estados reguladores de la transcripción durante el desarrollo. La progresión de la pluripotencia a la diferenciación requiere la activación y represión secuencial de diferentes genes diana de PcG. CBX2 es un regulador negativo de la diferenciación neuronal. La supresión de la expresión de CBX2 promueve el desarrollo de las neuritas, mientras que la sobreexpresión de CBX2 inhibe el desarrollo de las neuritas. CBX2 es un gen diana directa de miR-124. Durante la diferenciación neuronal, CBX2 disminuye mientras que miR-124 aumenta. CBX2 interactúa directamente con la región promotora de varios genes neuroasociados y regula su expresión. El gen GAP-43 específico de las neuronas puede contribuir al efecto estimulante sobre el desarrollo de las neuritas asociado con la inhibición de CBX2.

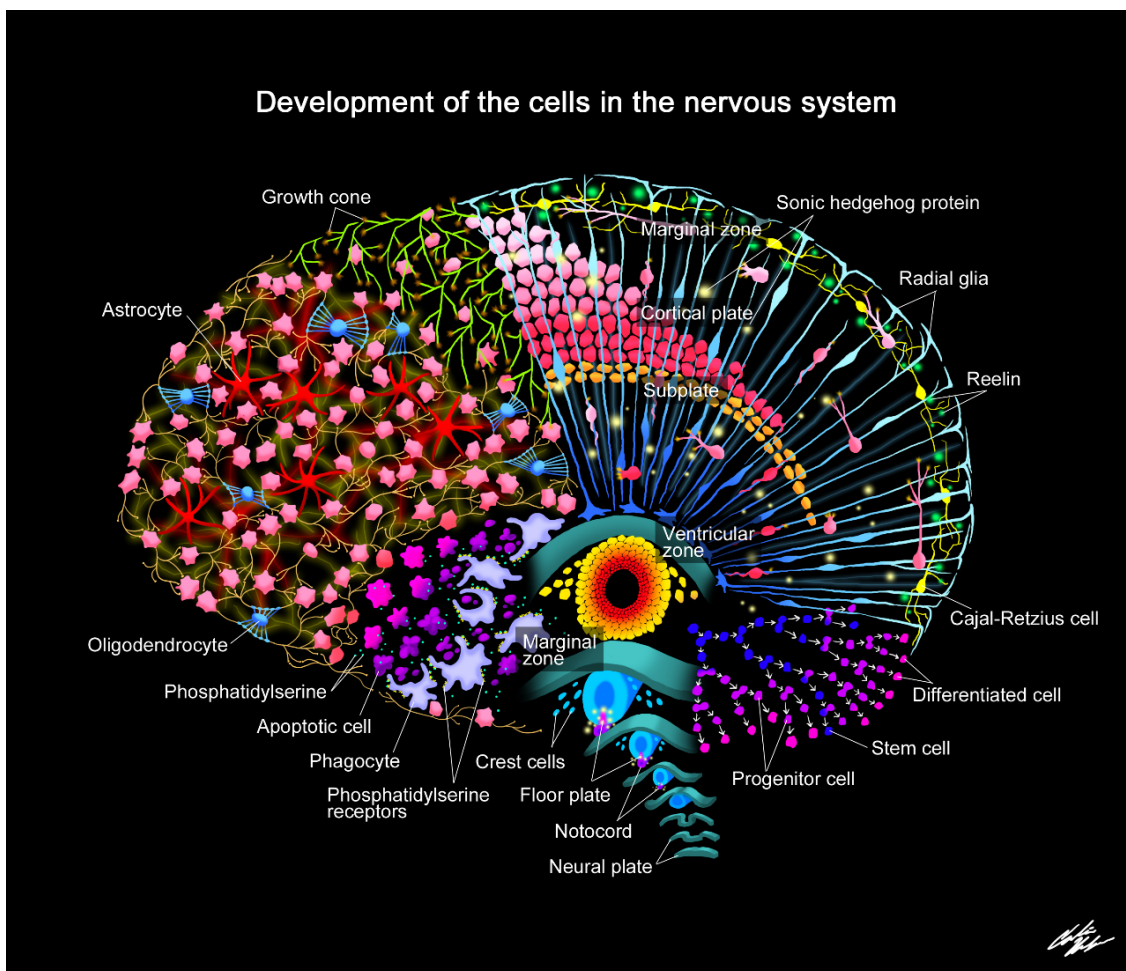
TRIM28 es una proteína correpresora epigenética que media el silenciamiento transcripcional. TRIM28 participa, junto con la gran familia de factores de transcripción de proteínas de dedo de zinc del dominio de caja asociado a Kruppel (KRAB-ZFP), en la represión de elementos transponibles (TE). La represión de los TE basada en TRIM28 ocurre en el cerebro de los mamíferos y puede proporcionar efectos beneficiosos a través de la regulación de las redes transcripcionales.

Se ha propuesto que los retrovirus endógenos (ERV), que constituyen el 8% del genoma humano, participan en el control de las redes reguladoras de genes. Se ha observado un patrón de expresión de ERV específico de la región y la etapa de desarrollo en el cerebro humano en desarrollo. Casi 10 000 ERV, principalmente específicos de primates, actúan como plataformas de acoplamiento para la proteína correpresora TRIM28 en las células progenitoras neuronales humanas, lo que da como resultado el establecimiento de la heterocromatina local. TRIM28 reprime los ERV y, en consecuencia, regula la expresión de los genes vecinos.

RING1 es una ligasa de ubiquitina E3 que participa en el control epigenético de la transcripción durante el desarrollo. Es un componente del complejo represor polycomb 1, y su función en ese complejo es ubiquitilar la histona H2A. En una niña de 13 años con discapacidades sindrómicas del desarrollo neurológico, Pearce et al identificaron una mutación de novo, RING1 p.R95Q, que altera un residuo de arginina conservado en el dominio catalítico RING. El mutante RING1 conserva la capacidad de catalizar la formación de la cadena de ubiquitina, pero es defectuoso en su capacidad de ubiquitilar la histona H2A en los nucleosomas. La mutación de RING1 es la causa probable de un síndrome del desarrollo neurológico humano. La mutación de RING1 puede alterar la ubiquitinación de la histona H2A sin alterar

la actividad catalítica de RING1, y la mutación comparable en *C. elegans* spat-3 recapitula los efectos sobre la ubiquitinación de la histona H2A y conduce a anomalías del desarrollo neurológico.

Los mecanismos epigenéticos, incluida la estructura de la cromatina y las modificaciones de las histonas asociadas con dos modificadores de histonas (Ezh2 y Suv4-20h1/Suv4-20h2), denominados colectivamente Suv4-20h, son actores importantes en el desarrollo neurológico y la neurogénesis (Rhodes y Lin, 2023).



La variante de histona H2A.Z es un regulador esencial y conservado de la transcripción génica eucariota. En los vertebrados, H2A.Z tiene dos hipervariantes, H2A.Z.1 y H2A.Z.2, que tienen secuencias casi idénticas excepto por tres residuos de aminoácidos. H2A.Z.1 y H2A.Z.2 regulan la expresión basal de conjuntos de genes que en gran medida no se superponen, incluidos los genes que codifican varias proteínas sinápticas. El gen *Arc* se ve afectado por la depleción de H2A.Z.2, pero no de H2A.Z.1. Esta alteración se soluciona parcialmente mediante la depleción de la chaperona H2A.Z, ANP32E. Las hipervariantes H2A.Z tienen funciones específicas del contexto que se complementan entre sí para mediar la transcripción génica neuronal inducida por la actividad.

El complejo epigenético Ehmt1/2 (G9a/GLP) es esencial para reprimir la transcripción génica mediante la metilación de H3K9 de una manera específica para el tejido y el tiempo. Este complejo desempeña papeles adicionales en la regulación de la actividad de numerosas proteínas no histonas durante el desarrollo neurológico temprano.

Durante el desarrollo cortical temprano, las células madre neurales (CMN) se dividen simétricamente para expandir el grupo de progenitores, mientras que, en etapas posteriores, las CMN se dividen asimétricamente para autorenovarse y producir otros tipos de células. El cambio oportuno de dicha división proliferativa a diferenciativa determina críticamente el número de progenitores y neuronas. Los complejos BAF (mSWI/SNF) restringen la competencia proliferativa y promueven la diferenciación

neuronal en la corticogénesis tardía. La inactivación de los complejos BAF conduce al silenciamiento vinculado a H3K27me3 de genes relacionados con la diferenciación neuronal, con la activación concurrente mediada por H3K4me2 de genes asociados a la proliferación a través de la desrepresión de la señalización de Wnt. La eliminación de los complejos BAF aumenta la proliferación de CMN similares a células neuroepiteliales, altera la diferenciación neuronal y ejerce un efecto dependiente de Wnt en el desarrollo neocortical e hipocampal. Los complejos BAF actúan como activadores y represores para controlar los programas globales de expresión génica y epigenética en la corticogénesis tardía.

La corteza cerebral de los primates ha evolucionado enormemente en comparación con la de otras especies debido a los cambios en las características biológicas celulares de las células madre neurales (CMN), que se diferencian en neuronas y células gliales durante el desarrollo. El destino de las CMN durante el desarrollo cortical de los roedores está regulado estrictamente por factores epigenéticos. La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1), que cataliza la desmetilación de los grupos metilo en la cola de la histona, desempeña un papel único en las CMN fetales humanas (hfNSC). La LSD1 en las hfNSC es necesaria para la diferenciación neuronal y el control de la expresión de HEYL, uno de los genes diana de NOTCH, al modular el nivel de metilación de las histonas en su región promotora. La regulación de la expresión de Heyl por LSD1 no se observa en las CMN de ratón. HEYL es capaz de mantener el estado indiferenciado de las hfNSC. La LSD1 puede ser uno de los actores clave en el desarrollo y la caracterización de la corteza cerebral evolucionada.

Los programas reguladores de genes específicos del tipo de célula son esenciales para la diferenciación y la función celular. En las neuronas animales, la familia de proteínas ELAV/Hu altamente conservada promueve el empalme alternativo y la poliadenilación de los precursores de ARNm para crear isoformas de transcripción neuronal únicas. Carrasco et al (2022) evaluaron los perfiles del transcriptoma y el éxito de la neurogénesis en modelos de *Drosophila* diseñados para expresar diferentes niveles de actividad de ELAV en el curso del desarrollo. El establecimiento mediado por ELAV de un subconjunto de isoformas de ARNm neuronales al inicio de la diferenciación neuronal constituye un cuello de botella del desarrollo que no se puede superar más tarde mediante la activación nuclear del parálogo que se encuentra en las neuronas (FNE). La pérdida de la función de ELAV fuera de esa ventana de tiempo crítica da como resultado defectos neurológicos. FNE, cuando se activa lo suficientemente temprano, puede restaurar las isoformas de ARNm neuronales dependientes de ELAV y rescatar por completo el desarrollo.

En la corteza cerebral en desarrollo, los programas transcripcionales secuenciales llevan a las células neuroepiteliales desde progenitores proliferantes hasta neuronas diferenciadas con identidades moleculares únicas. Durante la neurogénesis de la capa profunda, el factor de transcripción LHX2 se une a los elementos reguladores distales de *Fezf2* y *Sox11*, determinantes críticos de la identidad del subtipo de neurona en la neocorteza del ratón.

LHX2 se une a las subunidades LSD1, HDAC2 y RBBP4 del complejo de remodelación de histonas de la histona desacetilasa y del remodelado de nucleosomas, que son reguladores proximales del estado epigenético de la cromatina. Cuando LHX2 está ausente, aumentan las marcas de histonas activas en los *loci* *Fezf2* y *Sox11*. La pérdida de LHX2 produce un aumento, y la sobreexpresión de LHX2 causa una disminución, en las neuronas de la capa 5 que expresan *Fezf2* y *CTIP2*. LHX2 actúa como un regulador necesario y suficiente de los genes que controlan la identidad del subtipo neuronal cortical.

La 5-hidroximetilcitosina (5hmC) se produce en niveles máximos en neuronas postmitóticas, donde su acumulación es específica de la célula y se correlaciona con la expresión génica. La distribución de 5hmC en dinucleótidos CG y no CG es distinta y refleja la especificidad de unión y la ocupación del genoma de la proteína de unión a metilcitosina 2 (MeCP2). En los cuerpos de genes expresados, la acumulación de 5hmCG actúa en oposición a 5mCG, lo que resulta en una desmetilación "funcional" y una disminución de la unión de MeCP2, facilitando así la transcripción. La hidroximetilación no CG se produce predominantemente en dinucleótidos CA (5hmCA) y se acumula en regiones que flanquean potenciadores activos. En estos dominios, la oxidación de 5mCA a 5hmCA no altera la unión de MeCP2 ni la expresión de genes adyacentes. En las neuronas postmitóticas, la 5-hidroximetilcitosina desmetila los cuerpos de genes expresados, mientras que conserva el papel de MeCP2 en la organización de la cromatina.

Khazaei et al estudiaron la regulación del transcriptoma durante la conversión de fibroblastos en células madre neuronales inducidas, neuronas, astrocitos y células progenitoras de oligodendrocitos, y encontraron que los genes comunes regulados a la baja estaban relacionados principalmente con funciones específicas de fibroblastos. Tagln se reguló a la baja en todos los conjuntos de datos. La deposición en todo el genoma del miembro 1 de la familia del inhibidor del crecimiento (ING1), que es una proteína reguladora epigenética central, se regula dinámicamente en respuesta a la actividad en las neuronas corticales primarias. La inactivación de ING1 conduce a una menor expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica, incluida la subunidad reguladora de la calcineurina, Ppp3r1. La unión de ING1 en un sitio de inicio de la transcripción de Ppp3r1 depende de proteínas reguladoras neuroepigenéticas de la familia Piwi-like, que también están involucradas en la reparación del ADN.

Las mutaciones de DISC1 (disrupted-in-schizophrenia 1) se han asociado con trastornos psiquiátricos importantes. DISC1 regula la unión del cinetocoro de Ndel1. La interrupción de la formación del complejo DISC1/Ndel1 prolonga la longitud mitótica e interfiere con la progresión del ciclo celular en células humanas, causando déficits del ciclo celular de las células gliales radiales en la corteza embrionaria del ratón y los organoides del prosencéfalo humano.

La migración neuronal adecuada es fundamental para la formación del neocórtex de seis capas en el cerebro de los mamíferos. Las proteínas de unión a nucleótidos de guanina heterotriméricas (proteínas G), compuestas de $G\alpha$ y $G\beta\gamma$, transducen señales de los receptores acoplados a la proteína G a los efectores y desempeñan papeles cruciales en el desarrollo cerebral. $G\beta 2$ se expresa en el neocórtex embrionario, con una expresión abundante en la zona intermedia, y se regula positivamente en neuronas diferenciadas. La perturbación de la expresión de $G\beta 2$ altera la transformación morfogénica de las neuronas migratorias de multipolares a bipolares y, posteriormente, retrasa la migración neuronal. $G\beta 2$ actúa como una proteína de andamiaje para organizar el complejo MP1-MEK1-ERK1/2 y media la fosforilación de ERK1/2. La expresión de una variante constitutivamente activa de MEK1 rescata los defectos de migración que son causados por la pérdida de $G\beta 2$. $G\beta 2$ regula la migración neuronal adecuada durante el desarrollo del neocórtex activando la vía de señalización de ERK1/2.

El gen que carece de longitudinales (lola) es uno de los más complejos de *Drosophila melanogaster*, que codifica hasta 20 isoformas proteicas que incluyen factores de transcripción clave involucrados en la búsqueda de rutas axónicas y la reprogramación neuronal. Una variante influye en la guía axonal a través de la activación del factor Futsch asociado a los microtúbulos.

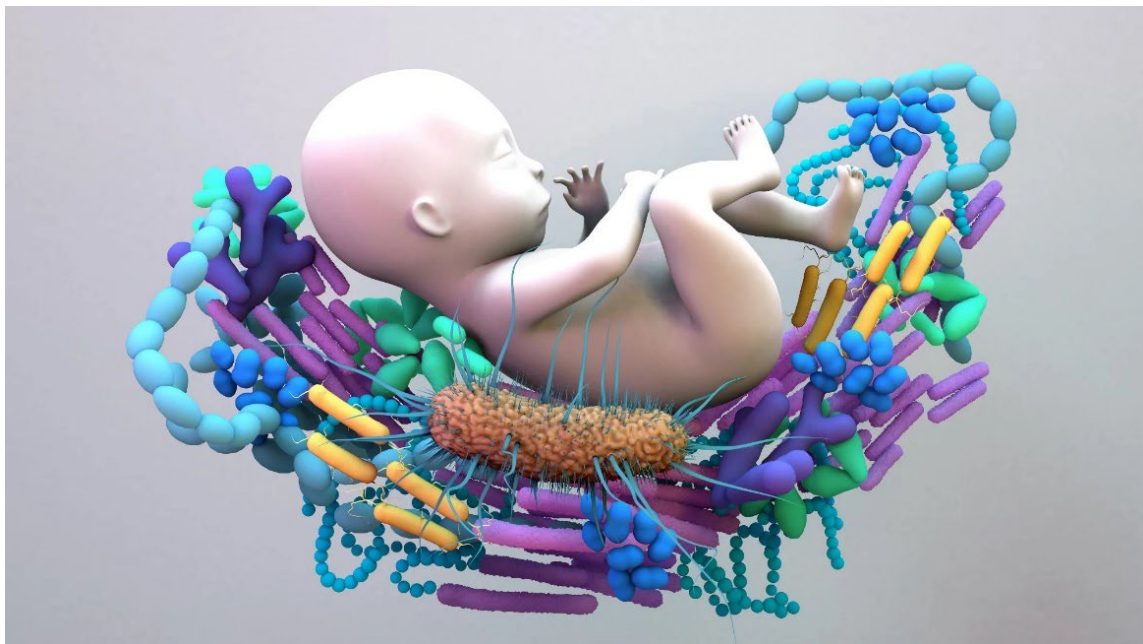
Las células precursoras del prosencéfalo son dinámicas durante el desarrollo temprano del cerebro. Se han observado diferencias importantes en las firmas transcripcionales de las células precursoras del prosencéfalo de ratón en los días embrionarios E8.5 frente a E10.5 (antes frente a después del cierre del tubo neural). Los genes que codifican la maquinaria biosintética de proteínas se regularon a la baja fuertemente en E10.5. Esto se vio acompañado por disminuciones en la biogénesis de ribosomas y la síntesis de proteínas, junto con cambios relacionados con la edad en el contenido proteómico de los fluidos adyacentes. La expresión de c-MYC y la señalización de la vía mTOR también disminuyeron en E10.5, lo que proporciona posibles impulsores de los efectos sobre la biogénesis de ribosomas y la síntesis de proteínas. La interferencia con c-MYC en E8.5 disminuyó prematuramente la biogénesis de ribosomas, mientras que la expresión persistente de c-MYC en los progenitores corticales aumentó la transcripción de la maquinaria biosintética de proteínas y mejoró la biogénesis de ribosomas, así como la proliferación de progenitores que conduce a la macrocefalia posterior.

El desarrollo neuronal se logra mediante eventos de diferenciación que conducen a la reprogramación metabólica. El metabolismo de los glucoesfingolípidos se reprograma durante el desarrollo neuronal con un cambio de la producción de glucoesfingolípidos de la serie globo a la producción de glucoesfingolípidos de la serie ganglio. Fallos en la ejecución de este cambio de glucoesfingolípidos conducen a trastornos del desarrollo neurológico en humanos. Los glucoesfingolípidos de la serie globo reprimen el regulador epigenético de la expresión génica neuronal AUTS2. AUTS2 a su vez se une y activa el promotor de la primera enzima productora de gangliósidos, la GM3 sintasa, que limita la velocidad, fomentando así la síntesis de gangliósidos. Por este mecanismo, el eje globo-AUTS2 controla la reprogramación de los glucoesfingolípidos y la expresión génica neuronal durante la diferenciación neuronal.

CTCF es una proteína arquitectural con un papel crítico en la conexión del plegamiento de cromatina de orden superior en células madre pluripotentes. Los cambios en la ocupación de CTCF en todo el genoma contribuyen a la reconfiguración 3D del plegamiento de cromatina a escala fina durante el compromiso temprano del linaje neuronal. Se produce una marcada disminución en la ocupación de CTCF durante la transición de pluripotencia ingenua/preparada a células progenitoras neuronales primarias (NPC) multipotentes. Muchas interacciones entre genes de pluripotencia y potenciadores están ancladas por CTCF, y su ocupación se pierde en paralelo con la desactivación del bucle durante la diferenciación. La proteína de dedo de zinc Yin-Yang 1 (YY1) está en la base de las interacciones de bucle entre genes específicos de NPC y potenciadores. Los potenciadores putativos específicos de NPC exhiben una fuerte señal YY1 cuando participan en contactos 3D. La supresión de Yy1 por ARNi interrumpe las interacciones entre potenciadores clave de NPC y sus genes objetivo. Las interacciones mediadas por YY1 entre elementos reguladores de NPC a menudo están anidadas dentro de bucles constitutivos anclados por CTCF. YY1 actúa como una proteína arquitectónica para conectar interacciones de bucle reguladas por el desarrollo.

Los componentes de la familia KDM7 de histonas desmetilasas están implicados en el desarrollo neuronal y a menudo se encuentra que PHF8 está mutado en casos de retraso mental ligado al cromosoma X. La actividad catalítica de un homólogo de PHF8 en *Caenorhabditis elegans* (JMJD-1.2) es necesaria de forma no autónoma para la célula para una guía axonal adecuada. La pérdida de JMJD-1.2 desregula la transcripción de los genes relacionados con Hedgehog *wrt-8* y *grl-16*, cuya sobreexpresión es suficiente para inducir los defectos axónicos. La deficiencia de *wrt-8* o *grl-16*, o la expresión reducida de homólogos de genes que promueven la señalización de Hedgehog, restaura la guía axonal correcta en mutantes *jmjd-1.2*. Los genes relacionados con el erizo actúan sobre la guía axonal a través de remodeladores de actina.

La regulación spatiotemporal de la expresión génica depende de la cooperación de múltiples mecanismos, incluida la interacción funcional de los promotores con potenciadores ubicados distalmente. En las neuronas corticales, un subconjunto de elementos nucleares intercalados cortos (SINE) ubicados en la proximidad de genes regulados por la actividad tienen características de potenciadores. Los SINE potenciadores (eSINE) reclutan el complejo de cofactores de Pol III TFIIIC de una manera dependiente del estímulo y son transcritos por Pol III en respuesta a la despolarización neuronal. La caracterización de un eSINE ubicado en la proximidad del gen *Fos* (*FosRSINE1*) indicó que la transcripción codificada por *FosRSINE1* interactúa con Pol II en el promotor de *Fos* y media la reubicación de *Fos* a las fábricas de Pol II, lo que proporciona un vínculo molecular sin precedentes entre la transcripción de Pol III y Pol II. *FosRSINE1* actúa como un potente potenciador de la expresión de *Fos*.



El neocórtex, la región cerebral de evolución más reciente en los mamíferos, se caracteriza por su organización areal y laminar única. Se pueden identificar distintas capas y áreas corticales por la presencia de expresión graduada de factores de transcripción y determinantes moleculares que definen la identidad neuronal. Coras et al (2021) exploraron la dinámica de expresión de NR2F1 y SOX2, genes corticales clave cuyas mutaciones en pacientes humanos causan síndromes graves de neurodesarrollo y displasia cortical focal (FCD). NR2F1 sigue un gradiente anterodorsal bajo a posteroventral alto como en la corteza murina, lo que sugiere una alta conservación evolutiva. Mientras que SOX2 se expresa principalmente en progenitores neuronales junto a la superficie ventricular, NR2F1 se encuentra tanto en progenitores mitóticos como en neuronas postmitóticas en GW18. Ambas proteínas están altamente coexpresadas en progenitores de glía radial basal de la zona subventricular externa (OSVZ), una región proliferativa conocida por contribuir a la expansión y complejidad cortical en humanos. Más tarde, SOX2 se restringe en gran medida a los astrocitos y oligodendrocitos, aunque también se detecta en interneuronas maduras dispersas. Por otro lado, NR2F1 mantiene su expresión neuronal distintiva durante todo el proceso de desarrollo cortical. Hay altos niveles de NR2F1 en neuronas dismórficas y NR2F1 y SOX2 en células en globo de muestras quirúrgicas de pacientes con FCD.

Las modificaciones postranscripcionales del ARN se han reconocido como reguladores clave de la diferenciación neuronal y el desarrollo de sinapsis en el cerebro de los mamíferos. Si bien se han detectado conjuntos distintos de ARNm modificados con 5-metilcitosina (m5C) en células neuronales y tejidos cerebrales, se han realizado pocos estudios para caracterizar los perfiles de ARNm metilado en el cerebro en desarrollo. Johnson et al (2023) realizaron una secuenciación de bisulfito en todo el transcriptoma para comparar los patrones de metilación de citosina del ARN en células madre neuronales (NSC), cultivos neuronales corticales y tejidos cerebrales en tres etapas posnatales. Entre los 501 sitios m5C identificados, aproximadamente el 6% se encuentran metilados de manera constante en las cinco condiciones. En comparación con los sitios m5C identificados en las células madre neurales, el 96% de ellos se encontraban hipermetilados en las neuronas y enriquecidos con genes involucrados en la regulación transcripcional positiva y la extensión axonal. Los cerebros en la etapa posnatal temprana demostraron cambios sustanciales tanto en la metilación de citosina del ARN como en la expresión génica de los lectores, escritores y borradores de metilación de citosina del ARN. Las transcripciones metiladas de manera diferencial se enriquecieron significativamente con genes que regulan la plasticidad sináptica.

Se han identificado más de 160 modificaciones del ARN. Las modificaciones del ARN indican una regulación dinámica durante la diferenciación de células madre somáticas, el desarrollo y la función cerebral en la edad adulta, lo que sugiere una capa de regulación hasta ahora insospechada tanto a nivel del metabolismo del ARN como del control postranscripcional de la expresión génica.

La N6-metiladenosina (m6A), bajo el control regulador del complejo metiltransferasa Mettl3/Mettl14, es la modificación interna del ARNm más frecuente. La depleción de m6A por la inactivación de Mettl14 en cerebros embrionarios de ratón prolonga el ciclo celular de las células gliales radiales y extiende la neurogénesis cortical a etapas posnatales. La depleción de m6A por la inactivación de Mettl3 también conduce a un ciclo celular prolongado y al mantenimiento de las células gliales radiales. La secuenciación de m6A de la corteza embrionaria de ratón revela un enriquecimiento de los ARNm relacionados con los factores de transcripción, la neurogénesis, el ciclo celular y la diferenciación neuronal, y el etiquetado de m6A promueve su descomposición. La señalización m6A también regula la neurogénesis cortical humana en los organoides del prosencéfalo.

El empalme alternativo del ARNm precursor es un mecanismo importante que aumenta la diversidad transcriptómica y proteómica y también regula postranscripcionalmente los niveles de ARNm. El empalme alternativo ocurre con alta frecuencia en los tejidos cerebrales y contribuye a cada paso del desarrollo del SNC, incluidas las decisiones sobre el destino celular, la migración neuronal, la guía axonal y la sinaptogénesis. El empalme alternativo de muchos reguladores de transcripción clave o factores epigenéticos reprograma el transcriptoma y, por lo tanto, contribuye a la determinación del destino de las células madre. Durante la diferenciación neuronal, el empalme alternativo también

modula la actividad de señalización, la dinámica centriolar y las vías metabólicas. El empalme alternativo afecta la laminación cortical y el desarrollo y la función neuronal.

La transcripción de ARN nuevo es crucial para mantener la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Tan et al (2017) demostraron la expresión de un grupo de lncRNA, a saber, el gen 3 expresado maternamente (Meg3), el gen 1 similar al retrotransposón-antisentido (Rtl1-AS), Meg8 y Meg9, que se encuentra en la región Dlk1-Dio3 impresa maternamente en el cromosoma 12qF1 del ratón, en neuronas corticales primarias después de la estimulación con glicina de una manera dependiente del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Meg3 es el único lncRNA que se expresa en el núcleo y el citoplasma. La pérdida de función de Meg3 bloqueó el aumento inducido por la glicina de la subunidad GluA1 de los receptores AMPA en la membrana plasmática, un sello distintivo importante de la LTP. Este tráfico aberrante de receptores AMPA se correlaciona con la desregulación de la vía de señalización de la fosfatidilinosido-3-quinasa (PI3K)/AKT y la regulación negativa de la fosfatasa lipídica y el homólogo de la tensina (PTEN).

Es necesario regular con precisión las capacidades de las células madre neurales (CMN) para autorrenovarse con diferenciación a fin de garantizar el desarrollo y la homeostasis del cerebro. Los lncRNA están asociados con la determinación del destino de las CMN durante las etapas de desarrollo del cerebro (Zhao et al., 2020).

La migración dirigida de las células madre neurales (CMN) es fundamental para la neurogénesis embrionaria y la curación de las lesiones neurológicas. Se ha informado que el lncRNA Pnky regula la diferenciación neuronal de las CMN al interactuar con PTBP1. Du et al (2023) identificaron a Pnky como un regulador clave de la migración de NSC en ratones, como lo subraya el hallazgo de que el silenciamiento de Pnky suprimió pero la sobreexpresión de Pnky promovió la migración *in vitro* de NSC murinas C17.2 y NE4C. La depleción de Pnky atenuó pero la sobreexpresión de Pnky facilitó la migración de células NE4C en el canal espinal después del trasplante mediante inyección en el canal espinal. Pnky reguló la expresión de un conjunto central de reguladores críticos que dirigen la migración de NSC, incluidos MMP2, MMP9, Connexin43, Paxillin, AKT, ERK y P38MAPK. Se predijo que los factores de empalme U2AF1 y U2AF1L4, así como los adaptadores de exportación de ARNm SARNP, Aly/Ref y THOC7, interactuarían fuertemente con Pnky. El perfil transcriptómico reveló que hasta 5319 eventos de empalme diferencial de 3848 genes, que estaban altamente enriquecidos en adhesión focal, vías de señalización PI3K-Akt y MAPK, se vieron afectados por el agotamiento de Pnky. El subtipo predominante de empalme diferencial por agotamiento de Pnky es la retención de intrones, seguida de sitios de empalmes alternativos 5' y 3' y exones mutuamente excluyentes. La supresión de Pnky bloqueó sustancialmente, pero la sobreexpresión de Pnky facilitó la exportación de MMP2, Paxillin, AKT, p38MAPK y otros ARNm al citosol. A través de la interacción con U2AF1, SARNP, Aly/Ref y THOC7, Pnky acopla y modula el empalme y la exportación de ARNm objetivo, lo que en consecuencia controla la migración de NSC.

La función de lncRNA está mediada por el proceso de transcripción o a través de asociaciones dependientes de la transcripción con proteínas o ácidos nucleicos para controlar las redes reguladoras de genes. Muchos lncRNA se transcriben en la zona ventricular-subventricular (V-SVZ), un nicho de células madre neurales postnatales. Los lncRNA en la V-SVZ están implicados en trastornos del desarrollo neurológico, cáncer y enfermedades cerebrales. La capacidad de neurogénesis de la V-SVZ disminuye con la edad debido al agotamiento de células madre y la resistencia a la activación de células madre neurales. Existe una expresión constante de lncRNA durante la activación de células madre, la progresión del linaje y el envejecimiento. Los lncRNA de la V-SVZ regulan la activación y diferenciación de células madre (Becker et al., 2023).

La neurogénesis adulta está restringida a las zonas subventricular y subgranular del cerebro. Los lncRNA son una clase de reguladores de vanguardia implicados en el desarrollo neurológico. Se ha informado que alrededor de 400 lncRNA están involucrados en la neurogénesis; 20 lncRNA son específicos de zonas neurogénicas (giro dentado/ventrículo lateral), y 10 mostraron asociaciones con varios trastornos del desarrollo neurológico (Ayana et al., 2017).

El hipocampo desnervado proporciona un microambiente adecuado para la supervivencia y la diferenciación neuronal de los progenitores neuronales, donde unos pocos lncRNA regulan la neurogénesis. 74 lncRNA activados y 29 reprimidos se expresaron de forma diferencial entre los hipocampos desnervados y normales. Se encontraron lncRNA expresados de forma diferencial asociados con la neurogénesis. Se identificó un nuevo lncRNA (lncRNA2393) como regulador neuronal en el hipocampo. La expresión de lncRNA2393 se activó en el hipocampo desnervado. lncRNA2393 está presente en la zona subgranular del giro dentado en el hipocampo y en el citoplasma de las células madre neuronales (NSC). La inhibición de lncRNA2393 agota las células madre neurales positivas para EdU. Además, se descubrió que el aumento de la expresión de lncRNA2393 se desencadenaba por el cambio en el microambiente (Deng et al., 2017).

La evolución de la complejidad cerebral se correlaciona con una mayor expresión de lncRNA en los tejidos neuronales. Schneider et al (2022) presentaron la primera caracterización funcional del lncRNA LINC01322, denominado RUS (ARN aguas arriba de Slitrk3). El gen RUS está bien conservado en los mamíferos por secuencia y sintenia junto al gen de desarrollo neurológico Slitrk3. RUS se expresa exclusivamente en células neuronales y su expresión aumenta durante la diferenciación neuronal de las células madre neuronales corticales embrionarias de ratón. El agotamiento de RUS bloquea los precursores neuronales en un estado intermedio hacia la diferenciación neuronal, lo que da como resultado la detención del ciclo celular y el aumento de la apoptosis. RUS se asocia con la cromatina en la proximidad de los genes implicados en la neurogénesis, la mayoría de los cuales cambian su expresión tras el agotamiento de RUS. Los lncRNA pueden mediar la activación y represión de genes de una manera muy dependiente del contexto.

Las mitocondrias de los progenitores neuronales desempeñan un papel crucial en la neurogénesis hipocampal adulta al estar implicadas en las decisiones del destino para la diferenciación. La disfunción mitocondrial inducida por beta-amiloide ($A\beta$) en los progenitores neuronales inhibe la diferenciación neuronal, pero no tiene efecto en la etapa de progenitores neuronales. El daño mitocondrial inducido por $A\beta$ en los progenitores neuronales produce déficits en la neurogénesis hipocampal adulta y la función cognitiva. La lisina desmetilasa 5A (KDM5A) en los progenitores neuronales suprime epigenéticamente la diferenciación en respuesta al daño mitocondrial. El daño mitocondrial causa característicamente la degradación de KDM5A en los progenitores neuronales. Dado que KDM5A también se une a los genes neuronales involucrados en la etapa temprana de la diferenciación y los activa, la inhibición funcional de KDM5A inhibe en consecuencia la neurogénesis hipocampal adulta. Las mitocondrias en los progenitores neuronales sirven como punto de control para la diferenciación neuronal a través de KDM5A (Yu et al., 2022).

La vitamina C participa en la proliferación, diferenciación y neurogénesis en cerebros embrionarios y adultos. Las células del sistema nervioso regulan la expresión y la clasificación del transportador de vitamina C dependiente de sodio 2 (SVCT2), así como el reciclaje de la vitamina C entre el ácido ascórbico (AA) y el ácido deshidroascórbico (DHA) a través de un efecto espectador. SVCT2 es un transportador expresado preferentemente en neuronas y en células precursoras neuronales. En etapas de desarrollo, se concentra en la región apical de la glía radial, y en la vida adulta, se expresa preferentemente en neuronas motoras de la corteza cerebral, a partir del día 1 posnatal. En nichos neurogénicos, SVCT2 se expresa preferentemente en precursores con proliferación intermedia, donde una condición escorbútica reduce la diferenciación neuronal. La vitamina C es un potente regulador epigenético en células madre; puede inducir la desmetilación del ADN y la histona H3K27m3 en la región promotora de genes involucrados en la neurogénesis y la diferenciación, un efecto mediado por las desmetilasas Tet1 y Jmjd3, respectivamente. La vitamina C induce la expresión de microARN específicos de células madre, incluida la región de impronta Dlk1-Dio3 y miR-143, que promueve la autorrenovación de células madre y suprime la expresión *de novo* del gen de la metiltransferasa Dnmt3a. La acción epigenética de la vitamina C también se ha evaluado durante la reprogramación genética de fibroblastos humanos a células pluripotentes inducidas, donde se ha demostrado que la vitamina C mejora sustancialmente la eficiencia y la calidad de las células reprogramadas (Salazar et al., 2023).

Las identidades de los distintos subtipos de neuronas se especifican durante el desarrollo embrionario y luego se mantienen durante la maduración posnatal. Tle4 es necesaria tanto para la

adquisición temprana como para la estabilidad posnatal de la identidad del subtipo de neurona corticotalámica. Embrionariamente, Tle4 promueve la adquisición de la identidad corticotalámica y bloquea la aparición de características centrales de la identidad de las neuronas de proyección subcerebral/corticoespinal, incluida la expresión y la conectividad genética. Durante la primera semana posnatal, cuando la inervación corticotalámica está en curso, Tle4 es necesaria para estabilizar la identidad de las neuronas corticotalámicas, lo que limita la interferencia de los programas de diferenciación de las clases de neuronas relacionadas con el desarrollo. A través de un mecanismo epigenético basado en la desacetilación, TLE4 controla el nivel de expresión de Fezf2 por parte de las neuronas corticotalámicas. Esto contribuye a la distinción de los subtipos de salida cortical y garantiza la estabilidad de la identidad para la maduración adecuada de las neuronas corticotalámicas (Galazo et al., 2023).

Las lesiones en los axones del sistema nervioso central de los mamíferos adultos dan lugar a una regeneración limitada. Los estudios con roedores han revelado un cambio en el desarrollo de la capacidad regenerativa de los axones del sistema nervioso central. Utilizando fibroblastos humanos de 8 semanas de gestación a 72 años de edad, Lear et al (2023) realizaron una reprogramación directa para transdiferenciar los fibroblastos en neuronas inducidas (Fib-iNs), evitando la pluripotencia que restaura las células a un estado embrionario. Las Fib-iNs gestacionales tempranas desarrollaron neuritas más largas que todas las demás edades, lo que refleja el cambio de desarrollo en la capacidad regenerativa en roedores. La secuenciación y el cribado del ARN revelaron que ARID1A es un modificador regulado por el desarrollo del crecimiento de neuritas en neuronas humanas. Los cambios epigenéticos específicos de la edad pueden impulsar la pérdida intrínseca de la capacidad de crecimiento de neuritas en las neuronas del sistema nervioso central humano durante el desarrollo.

Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de otras estructuras/funciones cerebrales

El transporte núcleo-citoplasmático de las histonas desacetilasas de clase IIa (HDAC4, -5, -7 y -9) es un mecanismo dependiente de la actividad sináptica y del calcio nuclear que es importante para la regulación epigenética de la expresión génica regulada por señales en las neuronas del hipocampo. HDAC4 está vinculada a la regulación de genes importantes tanto para la estructura sináptica como para la plasticidad. La acumulación de HDAC4 en el núcleo reduce gravemente tanto la longitud como la complejidad de las dendritas de las neuronas hipocámpales maduras cultivadas, pero no afecta al número de espinas dendríticas. HDAC4 3SA disminuye la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular D (VEGFD), una proteína clave necesaria para el mantenimiento de las arborizaciones dendríticas. La sobreexpresión de VEGFD o la administración de VEGFD recombinante rescata la arquitectura dendrítica deteriorada causada por la variante HDAC4 localizada en el núcleo. HDAC4 es un regulador epigenético de la morfología neuronal que controla la arborización dendrítica a través de la expresión de VEGFD.

El dominio 1 de unión a metil-CpG (MBD1) pertenece a una familia de proteínas de unión a metil-CpG que son lectores epigenéticos que vinculan la metilación del ADN con la regulación transcripcional. MBD1 se expresa en células madre neuronales que residen en el giro dentado del hipocampo adulto (aNSC) y la deficiencia de MBD1 conduce a una diferenciación neuronal reducida, neurogénesis deteriorada, déficits de aprendizaje y comportamientos similares al autismo en ratones. MBD1 es esencial para mantener la integridad de las NSC, lo cual es crítico para la generación de neuronas. La deficiencia de MBD1 conduce a la acumulación de NSC indiferenciadas y una transición deteriorada al linaje neuronal. MBD1 reprime genes específicos asociados con la diferenciación.

La señalización del ácido retinoico (RA) está involucrada en el desarrollo diencefálico en etapas tardías del desarrollo embrionario. Los ratones que carecen de la actividad enzimática de la acetiltransferasa GCN5 (Gcn5^{hat/hat}) presentan expansión diencefálica, disminución de la señalización diencefálica de RA y aumento de la señalización diencefálica de WNT y SHH. GCN5, RAR α/γ y la proteína TACC1, poco caracterizada, forman un complejo en el núcleo que se une a elementos específicos de respuesta al ácido retinoico en ausencia de RA. RA desencadena la acetilación de TACC1 mediada por GCN5, lo que resulta en la disociación de TACC1 de los elementos

de respuesta al ácido retinoico y conduce a la activación transcripcional de los genes diana de RA. Los defectos de señalización de RA causados por la inhibición de GCN5 se pueden rescatar a través de mecanismos dependientes de RA que requieren RAR β . La expansión diencefálica y los defectos transcripcionales observados en los mutantes Gcn5hat/hat se pueden rescatar con la suplementación gestacional con AR, lo que respalda un vínculo directo entre GCN5, TACC1 y la señalización de AR en el diencefalo en desarrollo.

La zona subventricular posnatal (SVZ) alberga células madre neurales (NSC) que exhiben una neurogénesis robusta. Las NSC de SVZ expresan Eed, el componente central del complejo represor Polycomb 2. Eed es necesario para mantener la proliferación de NSC, la neurogénesis y la formación de neuroesferas. Eed funciona para mantener los niveles de proteína p21 en NSC reprimiendo la transcripción de Gata6. La eliminación de Eed altera la proliferación y emigración de SVZ inducidas por lesiones.

El tálamo es un regulador crucial de las funciones corticales compuesto por muchos núcleos dispuestos en un patrón espacialmente complejo. La neurogénesis talámica ocurre durante un período corto durante el desarrollo embrionario de los mamíferos. Wong et al realizaron un análisis clonal *in vivo* para rastrear las divisiones de células progenitoras individuales y la distribución espacial de su progenie en el tálamo en desarrollo del ratón. El análisis cuantitativo de las composiciones de los clones reveló evidencia de la generación secuencial de conjuntos distintos de núcleos talámicos en función de la ubicación de las células progenitoras fundadoras. Las células progenitoras intermedias producen neuronas que pueblan más de un núcleo talámico, lo que indica una especificación prolongada del destino nuclear.

El sustrato del receptor de insulina de 53 kDa, IRSp53, es una proteína adaptadora que trabaja con las GTPasas activadas, Cdc42 y Rac, para modular la dinámica de la actina y generar protrusiones de membrana en respuesta a la señalización celular. Los ratones que carecen de IRSp53 no pueden regular la plasticidad sináptica y presentan deficiencias de aprendizaje asociadas al hipocampo. Alrededor del 60% de los embriones sin IRSp53 mueren a mediados o finales de la gestación, lo que indica una función vital de IRSp53 en el desarrollo embrionario. Los embriones sin IRSp53 muestran fenotipos pleiotrópicos como retraso del desarrollo, oligodactilia y edema subcutáneo, y mueren por un desarrollo cardíaco y placentario gravemente afectado. La doble inactivación de IRSp53 y su pariente más cercano, IRTKS, da lugar a anomalías placentarias exacerbadas, en particular en la diferenciación y el desarrollo del espongiotrofoblasto, lo que da lugar a una letalidad embrionaria completa.

El desarrollo de los diferentes núcleos hipotalámicos y sus principales poblaciones neuronales comienza prenatalmente tanto en las especies altriciales como en las precoces, y el ajuste fino de la conectividad neuronal y la consecución de la función adulta se establece postnatalmente y se mantiene durante toda la vida adulta. El período perinatal es muy susceptible a las agresiones ambientales que, al alterar procesos críticos del desarrollo, pueden marcar el tono para el establecimiento de la funcionalidad adulta.

El estrés oxidativo a través de reacciones redox puede regular las vías de reparación del ADN. La enzima de reparación por escisión de bases (BER), endonucleasa apurínica/apirimídica 1 (APE1), es un actor clave en la regulación redox de la reparación del ADN. Los factores ambientales pueden alterar la metilación de los genes de reparación del ADN, cambiar su expresión y modular la actividad de BER y la susceptibilidad al daño oxidativo del ADN. Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel en la regulación redox de APE1 en los hipocampos de los recién nacidos. Langie et al (2014) investigaron el efecto de la suplementación de cerdas preñadas con una dieta enriquecida con antioxidantes y otros nutrientes sobre el estrés oxidativo, la metilación del ADN y la reparación del ADN en su descendencia. Se detectaron altos niveles de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) y bajos niveles de glutatión en lechones de control después del nacimiento en comparación con lechones suplementados, lo que indica la presencia de estrés oxidativo. En los animales de control, este estrés oxidativo se asoció con la desmetilación del ADN genómico, la disminución de la metilación del promotor APE1, el aumento de la expresión de APE1 y con un aumento leve pero no estadísticamente significativo de la actividad de incisión del ADN relacionada con BER. La suplementación de lechones con antioxidantes y otros nutrientes redujo significativamente los

niveles de 8-oxodG en comparación con los animales de control, lo que estuvo acompañado de una metilación general más baja del promotor APE1 y una mayor expresión de APE1 entre el día 7 y el 28 después del nacimiento en los lechones suplementados. El estudio de la interacción entre los mecanismos reguladores redox y epigenéticos reveló una correlación inversa entre la expresión de APE1 y la metilación de los sitios CpG 11 y 13 en la región promotora, ubicada en los sitios de unión centrales de los factores de transcripción sensibles a redox.

Las células madre de la cresta neural surgen dentro del sistema nervioso central, pero luego experimentan una transición epitelial a mesenquimal para migrar y contribuir al sistema nervioso periférico y al esqueleto craneofacial. La ADN metiltransferasa 3B (DNMT3B) es responsable de la pérdida de competencia de las células del tubo neural dorsal para generar células de la cresta neural que emigran. La supresión de DNMT3B da como resultado una regulación positiva de los marcadores de la cresta neural, una emigración prolongada de la cresta neural y una posterior diferenciación neuronal precoz del ganglio trigémino. DNMT3B se une al promotor de Sox10, conocido por su importancia para la emigración de la cresta neural y la adquisición de linaje. La metilación de la región promotora de Sox10 se produce al cesar la emigración en embriones normales, mientras que esta marca se reduce después de la pérdida de DNMT3B (Hu et al., 2014).

Se cree que los cambios en los niveles de expresión genética durante el desarrollo cerebral han desempeñado un papel importante en la evolución de la cognición humana. Sun et al (2023) midieron los perfiles de todo el genoma de la trimetilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me3) y la acetilación de la lisina 27 de la histona H3 (H3K27ac), asociadas con la activación transcripcional, en la corteza prefrontal. La ganancia de H3K4me3HP se asoció significativamente con el ensamblaje de la mielinización y la transmisión de la señalización, mientras que la pérdida de H3K4me3HP desempeñó un papel vital en la actividad sináptica. La ganancia de H3K27acHP se enriqueció con marcadores de interneuronas y oligodendrocitos, y la pérdida de H3K27acHP se enriqueció con marcadores de neuronas piramidales CA1. Aproximadamente el 7% y el 2% de los genes expresados específicos de humanos estaban marcados epigenéticamente por H3K4me3HP y H3K27acHP, respectivamente. Las enzimas modificadoras de histonas pueden contribuir, en parte, a una alteración epigenética entre los primates, especialmente para el marcador epigenómico H3K27ac. Se descubrió que los picos enriquecidos en el linaje de macacos estaban impulsados por enzimas acetil reguladas al alza.

Durante el desarrollo neurológico de los mamíferos, las vías de señalización convergen en los factores de transcripción (TF) para establecer programas de expresión génica adecuados que conducen a la producción de distintos tipos de células neuronales y gliales. Este proceso está parcialmente regulado por la modulación dinámica de los estados de la cromatina por parte de sistemas epigenéticos, incluida la familia de correpresores del grupo polycomb (PcG). Las proteínas PcG forman conjuntos de múltiples subunidades que se subdividen en familias distintas, pero funcionalmente relacionadas. Los complejos represores Polycomb 1 y 2 (PRC1 y 2) modifican las propiedades químicas de la cromatina modificando covalentemente las colas de histonas a través de la ubiquitinación de H2A (H2AK119ub1) y la metilación de H3, respectivamente. A diferencia de los PRC, el complejo desubiquitinasa represora Polycomb (PR-DUB) elimina H2AK119ub1 de la cromatina a través de la acción de la hidrolasa C-terminal BAP1. Varias mutaciones de PcG están asociadas causalmente con una variedad de trastornos congénitos del desarrollo (Doyle et al., 2022).

En el cerebro de los vertebrados, el desarrollo de células GABAérgicas y la neurotransmisión son importantes para el establecimiento de circuitos neuronales. Se han identificado varios factores intrínsecos y extrínsecos que afectan la neurogénesis GABAérgica. Gao et al (2022) informaron que la cantidad de neuronas GABAérgicas cambia dinámicamente durante el desarrollo tectal temprano en el cerebro de *Xenopus*. El porcentaje de neuronas GABAérgicas se mantiene relativamente sin cambios durante las primeras etapas, desde la etapa 40 a la 46, pero disminuyó significativamente desde la etapa 46 a la 48 en los renacuajos. La acetilación de histonas de H3K9 disminuye con el desarrollo desde la etapa 42 a la 48. La aplicación crónica de ácido valproico (VPA), un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de amplio espectro, en la etapa 46 durante 48 h aumenta la acetilación de H3K9 y el número de células GABAérgicas en el techo óptico. El tratamiento con VPA también

reduce las células apoptóticas. El VPA induce un aumento en la frecuencia de mIPSC y no cambia la amplitud. El VPA disminuye la actividad de natación y la conducta de evitación guiada visualmente.

Se ha informado de una reducción de los niveles de monoaminas, como la serotonina y la dopamina en el cerebro, en pacientes y animales con depresión. SAME, un donante universal de metilo y un modulador epigenético, se utiliza con éxito como tratamiento complementario de la depresión. El tratamiento prenatal con SAME de ratones sumisos (Sub) que sirven como modelo para la depresión alivió muchos de los síntomas depresivos conductuales. Becker et al (2022) trataron a ratones Sub preñados con 20 mg/kg de SAME los días 12-15 de gestación y estudiaron los niveles de monoaminas y la expresión de genes relacionados con el metabolismo de las monoaminas en su corteza prefrontal (CPF) a la edad de 3 meses. Los datos se compararon con los de ratones Sub tratados con solución salina normal que presentan síntomas similares a los depresivos. SAME aumentó los niveles de serotonina en la CPF de los ratones Sub hembra, pero no en los machos. Los niveles de 5-HIAA no se modificaron. SAME aumentó los niveles de dopamina y de DOPAC en machos y hembras, pero aumentó los niveles de HVA solo en hembras. Los niveles de noradrenalina y su metabolito MHPG no se modificaron. El tratamiento con SAME cambió la expresión de varios genes implicados en el metabolismo de estas monoaminas, también de forma relacionada con el sexo. El aumento de varias monoaminas inducido por SAME en la CPF puede explicar el alivio de los síntomas similares a los depresivos. El desarrollo del cerebro requiere una coordinación precisa de procesos moleculares en muchos tipos de células. Estos eventos son programas de expresión genética que requieren una regulación intrincada por parte de secuencias reguladoras no codificantes conocidas como potenciadores. Los potenciadores transcritos (TE) regulan la expresión temporal específica de genes críticos para la identidad y diferenciación celular. La transcripción de ARN no codificantes en secuencias potenciadoras activas, conocidas como ARN potenciadores (eRNA), está estrechamente asociada con la actividad potenciadora y se ha correlacionado con la expresión de genes diana. Los TE se han caracterizado en una multitud de tejidos en desarrollo, en el contexto del desarrollo cerebral embrionario y posnatal temprano. Se analizó la transcripción de eRNA para identificar TE activos durante el desarrollo cerebeloso, como un indicador del cerebro en desarrollo. El análisis temporal de la transcripción de eRNA identificó grupos de TE que alcanzan su pico de actividad durante los tiempos embrionarios o posnatales, lo que destaca su importancia para eventos de desarrollo temporalmente específicos. El análisis funcional de los genes diana putativos identificó mecanismos moleculares bajo la regulación de TE, revelando que los TE regulan genes involucrados en procesos biológicos específicos de las neuronas. La actividad potenciadora regula Nfib, un gen crítico para la diferenciación de las células granulares cerebelosas (Ramírez et al., 2023).

La metilación del ADN desempeña una función fundamental en el establecimiento y mantenimiento de la identidad celular en el cerebro. La alteración de los procesos relacionados con la metilación del ADN conduce a diversos trastornos neurológicos. Jin et al (2023) reportaron mapas detallados de metilación del ADN específicos del contexto para neuronas GABAérgicas, glutamatérgicas (Glu) y de Purkinje, junto con perfiles de transcriptoma coincidentes. Los niveles de mCH en todo el genoma son distinguibles, mientras que los niveles de mCG son similares entre los tres tipos de células. También se observan importantes regiones metiladas diferencialmente (DMR) de CG, y las neuronas Glu experimentan importantes eventos de hipometilación. La relación entre los niveles de mCG y la expresión génica muestra patrones específicos del tipo de célula, mientras que la metilación génica de CH exhibe un efecto negativo en la abundancia transcripcional. Las CG-DMR específicas del tipo de célula son informativas en términos de la función neuronal representada. Los hipo-DMR específicos de Glu identificados tienen un alto nivel de consistencia con la accesibilidad de la cromatina de las neuronas excitatorias y las regiones enriquecidas para modificaciones de histonas (H3K27ac y H3K4me1) de potenciadores activos, lo que sugiere su potencial regulador. Se predice que las regiones de hipometilación específicas de cada tipo de célula se unen a factores de transcripción específicos del tipo de neurona. Las firmas de metilación del ADN específicas del tipo de célula están asociadas con las características funcionales de los subtipos neuronales.

Las neuronas en desarrollo experimentan una progresión de cambios morfológicos y de expresión génica a medida que pasan de progenitores neuronales a neuronas maduras multipolares. Las modificaciones de la cromatina controlan la expresión génica en la célula granular cerebelosa (GC)

del ratón. En los progenitores de GC en proliferación (GCP), la bivalencia H3K4me3/H3K27me3 es común en los genes neuronales y experimenta cambios dinámicos que se correlacionan con la expresión génica durante la migración y la formación del circuito. La expresión de un sensor fluorescente para los dominios bivalentes H3K4me3 y H3K27me3 reveló focos bivalentes subnucleares en las GCP en proliferación. La inhibición de las metiltransferasas H3K27 EZH1 y EZH2 *in vitro* y en cortes cerebelosos organotípicos alteró drásticamente la expresión de genes bivalentes e indujo la regulación negativa de los genes relacionados con la migración y la regulación positiva de los genes sinápticos, inhibió la migración guiada por la glía y aceleró la diferenciación terminal. La bivalencia de las histonas es necesaria para regular el momento de la progresión de las células progenitoras a las neuronas maduras (Mätlik et al., 2023).

Kdm6a es una desmetilasa H3K27me2/3 ligada al cromosoma X que promueve la accesibilidad de la cromatina y la transcripción génica y es fundamental para la diferenciación específica de tejidos y células. Existen niveles más altos de Kdm6a en las neuronas hipotalámicas XX que en las XY y un requerimiento específico femenino de Kdm6a en la mediación del aumento de la axogénesis antes de la masculinización cerebral. Cabrera Zapata et al (2022) exploraron el papel específico del sexo de Kdm6a en la especificación de subtipos neuronales en el hipotálamo en desarrollo. Se establecieron cultivos neuronales hipotalámicos a partir de embriones de ratón E14 segregados por sexo y se transfectaron con ARNi para inhibir la expresión de Kdm6a (Kdm6a-KD). Los autores evaluaron el efecto de Kdm6a-KD en la expresión de Ngn3, un factor de transcripción bHLH que regula la subespecificación neuronal en el hipotálamo, y en la expresión de Ascl1, Pomc, Npy, Sf1, Gad1 y Th. Kdm6a-KD disminuyó la expresión de Ngn3 en hembras pero no en machos, aboliendo las diferencias sexuales basales. Se encontraron niveles más altos de H3K27me3 en los promotores Ngn3, Pomc y Npy en neuronas masculinas, en consonancia con una mayor expresión de Kdm6a y actividad de desmetilasa en hembras. En los promotores, Kdm6a-KD indujo un enriquecimiento de H3K27me3 solo en hembras. Kdm6a desempeña un papel específico del sexo en el control de la expresión de factores de transcripción y neuropéptidos críticos para la diferenciación de poblaciones neuronales hipotalámicas que regulan la ingesta de alimentos y la homeostasis energética.

La morfogénesis del tubo neural (TN) depende de la expresión temporoespacial adecuada de numerosos genes y de la comunicación cruzada sincronizada entre diversas cascadas de señalización y redes reguladoras de genes que gobiernan procesos celulares clave. Los microARN (miARN) desempeñan funciones definitorias en la dirección de vías canónicas clave durante la embriogénesis. Mukhopadhyay et al (2023) estudiaron la regulación de la morfogénesis del TN por miARN. Los miRNA funcionan como reguladores clave de la morfogénesis del tubo neural a través de la modulación de la cascada de señalización de BMP. Por lo tanto, la expresión alterada de estos miRNA durante la neurulación puede dar lugar a defectos en el tubo neural.

La diversidad de células neuronales es esencial para dotar a distintas regiones cerebrales de funciones específicas. Durante el desarrollo, los progenitores de estas regiones se caracterizan por programas de expresión genética específicos, lo que contribuye a la generación de diversidad en neuronas y astrocitos posmitóticos. En el neocórtex y el tálamo, las neuronas y los astrocitos expresan firmas epigenéticas y transcripcionales específicas de la región compartidas. Estas firmas no solo distinguen a las células de estas dos regiones cerebrales, sino que también se detectan en subestructuras dentro de las regiones, como los núcleos talámicos distintos, donde el análisis clonal revela la existencia de progenitores comunes específicos del núcleo para neuronas y astrocitos (Herrero-Navarro et al., 2021).

Células gliales

Los astrocitos surgen de células madre neuronales (CMN) multipotentes y representan el tipo celular más abundante del SNC, desempeñando funciones clave en el cerebro en desarrollo y en la edad adulta. Dado que la diferenciación de las células madre neurales hacia un destino gliogénico es un proceso regulado y cronometrado con precisión, su perturbación da lugar a fenotipos astrocíticos disfuncionales en algunos TND.

Los astrocitos son un tipo importante de células gliales que tienen funciones esenciales en el desarrollo y la homeostasis del SNC. Los astrocitos inmaduros en el SNC en desarrollo apoyan la maduración neuronal y poseen propiedades similares a las de las células madre neurales. Los astrocitos maduros pierden parcialmente estas funciones, pero adquieren nuevas funciones esenciales para la homeostasis del SNC adulto. En condiciones patológicas, los astrocitos se vuelven "reactivos", lo que altera sus funciones homeostáticas maduras y reactiva algunas propiedades similares a las de los astrocitos inmaduros, lo que sugiere una reversión parcial de la maduración de los astrocitos. La pérdida de las funciones homeostáticas de los astrocitos contribuye a la patogénesis de varias enfermedades neurológicas. Los análisis transcriptómicos ya han revelado nuevos marcadores astrocíticos y nuevos reguladores de la diferenciación de los astrocitos. Los cambios epigenómicos que presumiblemente ocurren durante la diferenciación de los astrocitos siguen siendo un área de interés importante e inexplorada (Lattke et al., 2022).

La inflamación altera el proceso de desarrollo preciso de las células madre neurales. Existen diferencias sustanciales durante la diferenciación de las células madre neurales en astrocitos en entornos fisiológicos e inflamatorios. Nrf2 es un factor de transcripción maestro que respalda la diferenciación astrocítica bajo exposición al TNF. Otros centros reguladores de la transcripción (Stat3, Smad3, Cebpb y Nfkb2) influyen en fenotipos astrocíticos discretos (Pavlov et al., 2023).

La desmetilasa 5A específica de lisina (KDM5A) es esencial para la represión de la diferenciación de astrocitos en las células progenitoras neuronales (CPN). La inactivación de KDM5A en las CPN aumenta la astrocitogénesis y la sobreexpresión de KDM5A reduce la actividad transcripcional del promotor Gfap. La inducción de la astrocitogénesis por el factor neurotrófico ciliar (CNTF) o la inhibición de KDM5A inducida por ARN interferente pequeño disminuye el reclutamiento de KDM5A al promotor Gfap y aumenta la metilación de H3K4. Durante la diferenciación astrogliar, la actividad traduccional indicada por la fosforilación del factor de iniciación de la traducción eucariota (eIF)4E disminuye, y el tratamiento de las células madre neurales con cercosporamida, un inhibidor de las quinasas que interactúan con MAPK, reduce la fosforilación de eIF4E y la expresión de la proteína KDM5A, aumenta los niveles de GFAP y mejora la astrocitogénesis. KDM5A mantiene a las células madre neurales en un estado indiferenciado al reprimir la astrocitogénesis y su expresión está controlada traduccionalmente durante la diferenciación de los astrocitos.

Los astrocitos de la corteza cerebral (CTX) y el cerebelo (CB) comparten programas moleculares básicos, pero también forman subtipos espaciales y funcionales distintos. Welle et al (2021) presentaron un análisis epigenómico integrado de metilomas, cromatina abierta y transcriptomas de poblaciones de astroglia aisladas de la corteza o el cerebelo de ratones adultos jóvenes. Los astrocitos corticales y los astrocitos cerebelosos exhiben diferencias sustanciales en su estructura general de cromatina abierta y en la metilación del ADN específica de genes. Las diferencias epigenéticas regionales están vinculadas a diferencias en los programas transcripcionales que abarcan genes de redes de factores de transcripción específicos de la región centradas en Lhx2/Foxg1 en astrocitos CTX y las familias Zic/Irx en astrocitos CB. Las distintas firmas epigenéticas en torno a estas redes de factores de transcripción apuntan a una regulación compleja, interconectada y combinatoria de transcriptomas específicos de la región. Los factores de transcripción clave, previamente vinculados al control temporal, regional y espacial de la neurogénesis, también forman redes combinatorias importantes para los astrocitos.

Los astrocitos tienen propiedades estructurales, moleculares y fisiológicas complejas y forman microambientes especializados que respaldan funciones específicas de circuitos en el SNC. Chierzi et al (2023) trasplantaron astrocitos corticales de ratón inmaduros en la corteza en desarrollo de ratones machos y hembras y evaluaron su integración, maduración y supervivencia. En cuestión de días, los astrocitos trasplantados desarrollaron morfologías y adquirieron territorios y un comportamiento de teselación típico de los astrocitos corticales. A los 35-47 días posteriores al trasplante, los astrocitos parecían morfológicamente maduros y expresaban niveles de EAAT2/GLT1 similares a los astrocitos no trasplantados. Los astrocitos trasplantados también respaldaban terminales presinápticas excitatorias/inhedoras (E/I) dentro de sus territorios y mostraban eventos normales de Ca^{2+} . Los astrocitos trasplantados mostraron inicialmente una expresión reducida de acuaporina 4 (AQP4) en los pies terminales y una expresión elevada de EAAT1/GLAST, y ambas proteínas mostraron una

expresión normalizada a los 110 días y un año después del trasplante, respectivamente. Los astrocitos corticales trasplantados al cerebelo en desarrollo se entrelazaron con la glía de Bergmann (BG) en la capa molecular del cerebelo para establecer territorios discretos. Sin embargo, los astrocitos trasplantados conservaron muchas características astrocíticas corticales, incluidos niveles más altos de EAAT2/GLT1, niveles más bajos de EAAT1/GLAST y la ausencia de expresión de la subunidad GluA1 de AMPAR. Los astrocitos corticales inmaduros se integran, maduran y sobreviven después del trasplante y conservan las propiedades astrocíticas corticales.

La microglía participa en la remodelación de sinapsis en la corteza y el hipocampo durante el desarrollo posnatal. Se han reportado diferencias sexuales en la actividad de la microglía durante el desarrollo embrionario en estas regiones. Existe un cambio dependiente del sexo en el volumen de la microglía y la capacidad fagocítica a lo largo de las primeras semanas posnatales, con diferencias sexuales en la densidad de espinas y botones sinápticos, lo que refleja un desarrollo precoz tanto de la microglía como de las sinapsis en el cerebro femenino.

Los fenotipos de la microglía están altamente regulados por el entorno cerebral, pero las redes transcripcionales que especifican la maduración de la microglía humana son poco conocidas. Han et al (2023) caracterizaron transcriptomas específicos de la etapa y paisajes epigenéticos de la microglía humana fetal y posnatal y adquirieron datos correspondientes en microglía derivada de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), en organoides cerebrales y después del injerto en ratones humanizados.

La microglía regula múltiples procesos en el sistema nervioso central y exhibe un nivel considerable de plasticidad celular que se ve facilitado por un entorno transcripcional igualmente dinámico. Walsh et al (2023) secuenciaron el miRNAoma y el mRNAoma de la microglía de ratón durante el desarrollo cerebral y la homeostasis adulta, identificando perfiles únicos de miRNA conocidos y nuevos. La microglía expresa tanto una firma de miRNA enriquecida de manera constante como subconjuntos temporalmente distintivos de miRNA. No hubo una influencia aparente del sexo en la expresión de miRNA. Los miRNA son moduladores importantes del fenotipo de la microglía.

Como células inmunes innatas primarias del cerebro, la microglía responde al daño y la enfermedad a través de la liberación proinflamatoria de citocinas y moléculas neuroinflamatorias. La acetilación de histonas es una marca transcripcional activadora que regula la expresión de genes inflamatorios. La inhibición de la histona desacetilasa 3 (Hdac3) se ha utilizado en modelos preclínicos de depresión, accidente cerebrovascular y lesión de la médula espinal para mejorar la recuperación después de una lesión. Meleady et al (2023) examinaron cómo la inhibición farmacológica de Hdac3 en una línea celular microglial inmortalizada (BV2) impactó la acetilación de histonas y la expresión génica de genes proinflamatorios y antiinflamatorios en respuesta al desafío inmunológico con lipopolisacárido (LPS). La inhibición de Hdac3 aumenta la acetilación de histonas global y específica del promotor, lo que resulta en la liberación de la represión génica al inicio y respuestas mejoradas al LPS. La inhibición de Hdac3 mejoró las funciones neuroprotectoras de la microglía en respuesta al LPS a través de la liberación reducida de óxido nítrico y el aumento de la fagocitosis. Hdac3 actúa como regulador de la inflamación microglial, y la inhibición de Hdac3 facilita la respuesta microglial a la inflamación y su posterior limpieza de desechos o células dañadas.

La ablación prenatal de Hdac1 y Hdac2 perjudica el desarrollo microglial. Los promotores de genes proapoptóticos y del ciclo celular están hiperacetilados en ausencia de Hdac1 y Hdac2, lo que conduce a un aumento de la apoptosis y una reducción de la supervivencia. Hdac1 y Hdac2 no son necesarios para la supervivencia de la microglía adulta durante la homeostasis.

Existe una creciente evidencia de que una activación inmunitaria temprana en la vida puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad. La infección viral sistémica temprana o el citomegalovirus murino (MCMV) aplicado sistémicamente en ratones hembra y macho neonatos induce déficits conductuales (comportamiento social, cognición) solo en ratones adolescentes machos en paralelo con una mayor cantidad de células T infiltradas en el parénquima cerebral, una mayor señalización de interferón- γ (IFN γ) y una reprogramación epigenética de las células microgliales que muestran una mayor actividad fagocítica, lo que resulta en una pérdida anormal de sinapsis excitatorias dentro de la región cerebral del hipocampo. Es probable que las infecciones posnatales tempranas puedan causar deficiencias del SNC a largo plazo dependientes del sexo (Schwabenland et al., 2023).

Los oligodendrocitos son las células productoras de mielina del SNC. Una variedad de trastornos cerebrales presenta desmielinización, incluyendo enfermedades desmielinizantes clásicas (esclerosis múltiple), accidente cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, síndrome de Down y autismo. La mielinización de oligodendrocitos está regulada por una compleja interacción de factores intrínsecos, epigenéticos y extrínsecos. Gpr17 (receptor acoplado a proteína G 17) es un receptor acoplado a proteína G que regula el desarrollo de oligodendrocitos. La ausencia de Gpr17 mejora la remielinización después de la inyección de LPC (L- α -lisofosfatidilcolina). La mayor expresión de la forma activada de Erk1/2 (fosfo-Erk1/2) en áreas lesionadas sugiere el papel potencial de la actividad de Erk1/2 en la modulación de la mielinización dependiente de Gpr17.

Los oligodendrocitos son células especializadas que aíslan y sostienen los axones con su membrana de mielina, lo que permite el funcionamiento adecuado del cerebro. La lamina A/C (LMNA/C) es esencial para la estabilidad transcripcional y funcional de los oligodendrocitos mielinizantes. Los niveles de LMNA/C aumentan con la diferenciación de los progenitores y la pérdida de Lmna en oligodendrocitos diferenciados altera profundamente su accesibilidad a la cromatina y su firma transcripcional. La eliminación de Lmna en la glía mielinizante es compatible con la mielinización normal del desarrollo. Sin embargo, la accesibilidad alterada a la cromatina se detecta en oligodendrocitos completamente diferenciados junto con una mayor expresión de genes progenitores y una disminución de los niveles de factores de transcripción relacionados con los lípidos y transcripciones de la membrana mitocondrial interna. Estos cambios se acompañan de un metabolismo cerebral alterado, niveles más bajos de lípidos relacionados con la mielina y una estructura mitocondrial alterada en los oligodendrocitos, lo que da como resultado un adelgazamiento de la mielina y el desarrollo de un fenotipo motor que empeora progresivamente (Pruvost et al., 2023).

El transportador intracelular de colesterol NPC1 funciona en los endosomas tardíos y lisosomas para expulsar el colesterol no esterificado, y su deficiencia causa la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, un trastorno lisosomal autosómico recesivo caracterizado por neurodegeneración progresiva y muerte temprana. Kunkel et al (2023) utilizaron RNA-seq de un solo núcleo en el prosencéfalo de ratones *Npc1*^{-/-} en P16 para identificar los tipos de células y las vías afectadas en las primeras etapas de la patogénesis. Se detectaron cambios transcripcionales significativos en el linaje de oligodendrocitos durante la mielinización del desarrollo, acompañados de una maduración disminuida de los oligodendrocitos mielinizantes. Hubo una regulación positiva de los genes asociados con la neurogénesis y la formación de sinapsis en las células del linaje de oligodendrocitos *Npc1*^{-/-}, lo que refleja un silenciamiento génico disminuido por H3K27me3. Las células progenitoras de oligodendrocitos *Npc1*^{-/-} reproducen una maduración alterada *in vitro*, y este fenotipo se recupera mediante el tratamiento con GSK-J4, un inhibidor de moléculas pequeñas de las desmetilasas H3K27. La movilización del colesterol almacenado en ratones *Npc1*^{-/-} mediante una única administración de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina en P7 recupera la mielinización, las marcas epigenéticas y la expresión génica de los oligodendrocitos.

La regulación del cambio de destino de las neuronas a las células de la glía es un paso crítico en el desarrollo del SNC. Lhx2 es un regulador de este proceso en el primordio del hipocampo del ratón. La sobreexpresión de Lhx2 promueve la neurogénesis y suprime la gliogénesis. Dmrt5/Dmrt2 es un factor neurogénico en el hipocampo en desarrollo. Dmrt5 y los factores neurogénicos Neurog2 y Pax6 imitan la sobreexpresión de Lhx2 y compensan la pérdida de Lhx2. Dmrt5 y Lhx2 tienen un control regulador opuesto sobre Pax6 y Neurog2.

Las células de Schwann responden al monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) deteniendo la proliferación y expresando las proteínas de mielina. La señalización del AMPc induce el transporte nuclear de la histona desacetilasa de clase IIa (HDAC)-4 en estas células, donde se une al promotor y bloquea la expresión de c-Jun, un regulador negativo de la mielinización. La interacción HDAC4-NCoR1 recluta a HDAC3 y desacetila la histona 3 en el promotor de c-Jun, bloqueando la expresión génica. La regulación positiva de Krox20 activa el programa de diferenciación de células de Schwann, lo que induce la expresión génica de la mielina.

Interneuronas

Los defectos en el desarrollo y la función de las interneuronas GABAérgicas corticales (liberadoras de ácido γ -aminobutírico) se han relacionado con el trastorno del espectro autista (TEA) y otros TND. Las interneuronas GABAérgicas corticales se generan en el prosencéfalo ventral, desde donde migran largas distancias hacia el prosencéfalo dorsal para integrarse en circuitos. Este proceso tiene lugar en etapas posteriores de la gestación y continúa durante el período posnatal, lo que contribuye a aumentar la complejidad y las capacidades cognitivas en el cerebro girencefálico. Meng et al (2023) han desarrollado organoides autoorganizados que se asemejan a los organoides subpaliales humanos del prosencéfalo ventral (hSO), a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPS). Estos organoides se pueden integrar con organoides corticales humanos (hCO) para formar ensamblajes del prosencéfalo humano (hFA) y modelar la migración de interneuronas y el ensamblaje de circuitos con neuronas glutamatérgicas. Estos modelos celulares tridimensionales (3D) de desarrollo basados en células madre son útiles para estudiar el papel de genes individuales en la generación o migración de interneuronas. Meng y colaboradores (2023) combinaron tecnologías de organoides y ensamblajes humanos con el cribado CRISPR para mapear los roles de un grupo de genes NDD expresados subpalio en la generación y migración de interneuronas a circuitos corticales y descubrieron que 46 (11%) de los 425 genes NDD interfieren con el desarrollo de interneuronas. La pérdida de la proteína LNPX que forma el retículo endoplasmático (RE) interrumpe la migración de interneuronas. A los 45 días de diferenciación, SMAD4 y CSDE1 KO hSO, pero no SYNCRIP KO hSO, generaron proporciones reducidas de células $DLX1/2b::eGFP+$ en comparación con el control Cas9 (Cas9-CTL). Se detectó una fuerte reducción de la expresión de DLX2 en hSO KO tanto en SMAD4 como en CSDE1 a los 35-40 días de diferenciación. SMAD4 y CSDE1 KO hSO mostraron un cambio en la identidad del prosencéfalo ventral con expresión reducida de varios factores de transcripción expresados por MGE (NFK2.1, LHX6, LHX8, SOX6) y mayor expresión de factores de transcripción relacionados con la eminencia ganglionar caudal (NR2F2, NR2F1, PROX1). CSDE1 KO hSO mostró mayor expresión del factor de transcripción DBX1, que desempeña un papel crítico en el desarrollo del área preóptica. La eliminación de SMAD4 y CSDE1 reduce la proporción de células del linaje $DLX1/2::eGFP+$ en hSO, probablemente como resultado de la alteración del patrón subpalio. La pérdida de TERF2, un componente del complejo protector que regula la longitud de los telómeros, o LNPX, que actúa como proteína estabilizadora de la curvatura dentro de las uniones tubulares de tres vías del retículo endoplásmico, condujo a una migración reducida de células $DLX1/2b::eGFP+$ en los ensamblajes del prosencéfalo.

DNMT1 preserva la morfología migratoria en parte a través del control transcripcional sobre Pak6 que promueve la complejidad de las neuritas en las células posmigratorias. Ccdc184 se expresa en gran medida en las interneuronas posmitóticas y existe una correlación positiva de Ccdc184 con genes asociados a la adhesión celular que apuntan a posibles implicaciones de CCDC184 en procesos que dependen de la migración similar a la adhesión célula-célula o la diferenciación morfológica de las interneuronas.

Durante la neurogénesis, la generación y diferenciación de progenitores neuronales en interneuronas inhibitoras que contienen ácido gamma-aminobutírico depende de la actividad combinatoria de los factores de transcripción (TF) y sus elementos reguladores (RE) correspondientes. Utilizando conjuntos de datos epigenéticos de progenitores similares a interneuronas cultivados, Alatawneh et al (2023) distinguieron entre secuencias potenciadoras activas (cromatina abierta con H3K27ac) y secuencias potenciadoras no activas (cromatina abierta sin H3K27ac) y descubrieron motivos enriquecidos de TF como ASCL1, SOX4 y SOX11 en el conjunto potenciador activo, lo que sugiere una función de cooperatividad para ASCL1 y SOX4/11 en potenciadores activos de progenitores neuronales. También encontraron motivos enriquecidos de ZEB1 y CTCF en el conjunto no activo. La mayoría de los elementos reguladores putativos (RE) probados del conjunto potenciador no activo no tienen actividad potenciadora. Dos de los ocho RE (25%) mostraron función como potenciadores equilibrados en el sistema neuronal. Los RE mutados para los motivos ZEB1 y CTCF aumentaron su actividad *in vivo* como potenciadores, lo que indica un efecto represor de ZEB1 y CTCF sobre estos RE que probablemente funcionan como potenciadores o silenciadores reprimidos.

Inervación de las neuronas motoras

Las uniones neuromusculares (UNM) son sinapsis periféricas que conectan las neuronas motoras y las miofibras esqueléticas. En el lado postsináptico de las miofibras, las proteínas del receptor de acetilcolina (AChR) se agrupan por la señal de la agrina neuronal. Varios núcleos en cada miofibra están especialmente enriquecidos alrededor de la UNM para la transcripción génica postsináptica. Los núcleos sinápticos tienen una estructura de cromatina distintiva y un perfil de expresión génica. Los núcleos sinápticos se forman durante el desarrollo de la UNM y se mantienen mediante la inervación de las neuronas motoras. El análisis del transcriptoma reveló que la inervación de las neuronas motoras determina los patrones de expresión distintivos en la región sináptica y la región no sináptica en cada miofibra multinucleada, probablemente a través de la regulación epigenética. Los mionúcleos en las regiones sinápticas y no sinápticas tienen diferentes respuestas a la desnervación. El análisis de la red de coexpresión génica ponderada reveló que la histona lisina desmetilasa Kdm1a es un regulador negativo de la expresión génica sináptica. La inhibición de Kdm1a promueve la expresión de AChR pero altera las funciones motoras. La inervación de las neuronas motoras determina las expresiones génicas distintivas en las miofibras multinucleadas. La disregulación de la estructura de la cromatina controlada por los nervios y la expresión génica muscular podría causar debilidad y atrofia muscular en los trastornos degenerativos de las neuronas motoras (Bai et al., 2022). El mantenimiento de la neurogénesis depende de la función de algunas enzimas modificadoras de histonas, entre ellas, Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) y las acetiltransferasas de histonas (P300). Dos morfógenos, Sonic Hedgehog (Shh) y ácido retinoico (RA), participan en la especificación de las células madre mesenquimales de sangre del cordón umbilical humano (hUCB-MSC) en neuronas motoras (MN).

La expresión de marcadores relacionados con MN se confirmó a nivel de ARNm y proteína mediante la inducción de la diferenciación. El nivel de expresión génica de Isl1 y ChAT aumentó significativamente en la primera y segunda semana de exposición, respectivamente. Después de dos semanas, el nivel de expresión de los genes P300 y EZH2 aumentó notablemente (Motaghdad et al., 2022).

Un menor rendimiento motor fino en la infancia se ha asociado con un desarrollo cognitivo y condiciones de desarrollo neurológico más deficientes. Cuatro sitios CpG al nacer se asociaron prospectivamente con la capacidad motora fina infantil después de la corrección de todo el genoma. La cg07783800 en GNG4 se asoció con un menor rendimiento motor fino. GNG4 se expresa en gran medida en el cerebro y se lo ha relacionado con el deterioro cognitivo (Serdarevic et al., 2023).

Sistemas somatosensoriales

El desarrollo de la retina se inicia con células progenitoras retinianas multipotentes, que experimentan varias rondas de divisiones celulares y, posteriormente, una diferenciación terminal. La regeneración de la retina suele considerarse como la recapitulación del desarrollo de la retina, que comparte mecanismos comunes que subyacen a la reentrada al ciclo celular de las células madre retinianas adultas y a la diferenciación de las neuronas retinianas. Se postula que las modificaciones epigenéticas y los mecanismos reguladores tanto a nivel del ADN como de la cromatina desempeñan un papel importante en el momento de la diferenciación de células retinianas específicas (Yin et al., 2023).

La acetilación de histonas tiene un papel regulador en la expresión genética y es necesaria para el desarrollo adecuado de los tejidos. Las histonas desacetilasas (HDAC) participan en la diferenciación de bastones en las retinas de ratones neonatos. La inhibición de HDAC1 produce un aumento de la acetilación de la lisina 9 de la histona 3 (H3K9) y la lisina 12 de la histona 4 (H4K12), pero no de la lisina 27 de la histona 3 (H3K27), y conduce a una expresión mantenida de genes específicos de los progenitores, como Vsx2 y Hes1, con un bloqueo concomitante de la expresión de genes específicos de los bastones. La inhibición específica de HDAC1 impide que las células progenitoras de la retina salgan del ciclo celular y se diferencien. HDAC1 puede ser un regulador epigenético esencial de la transición de las células progenitoras a los fotorreceptores diferenciados terminalmente.

La expresión de muchos miRNA se regula durante la maduración funcional de la corteza visual, siendo la familia miR-132/212 uno de los miRNA más regulados positivamente. Las transcripciones reguladas a

la baja con la edad se enriquecen en los supuestos objetivos de miR-132/miR-212 y en los genes regulados al alza en ratones nulos para miR-132/212. La eliminación de miR-132/212 afecta el desarrollo de los campos receptivos de las neuronas corticales, lo que determina un deterioro específico de la correspondencia binocular de la preferencia de orientación, dejando inalterada la orientación y la selectividad de la dirección. Este déficit se asocia con una percepción de profundidad reducida en la prueba del acantilado visual. La eliminación de miR-132/212 de las neuronas excitadoras del prosencéfalo replica los déficits de correspondencia binocular. La familia miR-132/212 da forma al transcriptoma dependiente de la edad de la corteza visual durante una ventana de desarrollo específica que da como resultado la maduración de las células corticales binoculares y la percepción de profundidad.

El epitelio olfativo (EO) de los mamíferos posnatales representa un aspecto importante del sistema olfativo periférico. Es un tejido pseudoestratificado que se origina a partir de la placoda olfatoria y está compuesto por diversas células, algunas de las cuales son neuronas receptoras especializadas capaces de transducir estímulos odoríferos para permitir la percepción del olor (olfato). Durante el desarrollo del OE, las células madre/progenitoras que se convertirán en neuronas sensoriales olfativas y/o tipos de células no neuronales muestran una expresión espaciotemporal fina de genes neuronales y no neuronales que asegura su proliferación, diferenciación, supervivencia y regeneración adecuadas. Redes reguladoras interactivas específicas establecidas entre la transcripción y los factores/cofactores epigenéticos orquestan la histogénesis en el OE embrionario y adulto.

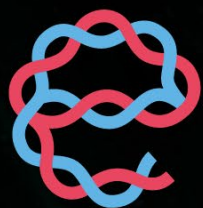
Cada una de las neuronas del OE expresa un único alelo dominante del receptor olfativo (OR) de entre aproximadamente 1000 genes OR diferentes. Los genes OR silenciosos están decorados con la histona 3 lisina 9 trimetilada, que es represora de la transcripción (H3K9me3), mientras que los genes OR activos están decorados con la histona 3 lisina 4 trimetilada, que es activadora de la transcripción (H3K4me3). La desmetilasa 1 específica de la lisina (LSD1) desmetila estos residuos de lisina e interrumpe la maduración neuronal y la expresión de OR en el OE embrionario en desarrollo. La LSD1 se expresa en células en división temprana antes de la expresión de OR y la maduración neuronal y disminuye en el momento de la estabilización de OR. La LSD1 se colocaliza con el represor CoREST (RCOR1) y la histona desacetilasa 2 en estas células en división temprana. La LSD1 es necesaria para la maduración neuronal durante una ventana de tiempo distinta entre la activación de las células madre de reserva (células basales horizontales) y los precursores neuronales inmediatos de Neurogenin-1.

La función del sistema olfativo de los mamíferos depende de neuronas sensoriales olfativas (OSN) especializadas que expresan solo un alelo de un gen OR. La proteína desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1) elimina las marcas de metilación de H3K4 activadoras o de H3K9 silenciadoras en una variedad de condiciones de desarrollo y en la regulación adecuada de OR. La disminución de LSD1 en una línea celular derivada de la placa olfativa inmortalizada (OP6) da como resultado la transcripción de OR multigénica y multialélica por célula, mientras que aparentemente no altera la capacidad de estas células para activar nuevos genes OR durante la expansión clonal. LSD1 puede tener un papel en el silenciamiento de alelos OR adicionales, en lugar de ser necesaria para la activación de alelos OR, dentro del contexto celular OP6.

Durante la transcripción, la replicación y la reparación del ADN, la estructura de la cromatina se modifica constantemente para revelar regiones genéticas específicas y permitir el acceso a enzimas que interactúan con el ADN. Los complejos de remodelación de cromatina dependientes de ATP utilizan la energía de la hidrólisis de ATP para modificar la arquitectura de la cromatina mediante el reposicionamiento y reordenamiento de los nucleosomas. Estos complejos se definen por una subunidad de ATPasa catalítica conservada similar a SNF2 y se dividen en cuatro familias: CHD, SWI/SNF, ISWI e INO80. Los remodeladores de cromatina dependientes de ATP son cruciales para regular el desarrollo y la biología de las células madre en el sistema auditivo. Las mutaciones en los genes que codifican proteínas que forman parte de los remodeladores de cromatina se han implicado en numerosos casos de sordera neurosensorial (Chohra et al., 2023).

Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2024. *[En proceso de producción]*



eurospes
health



Voces

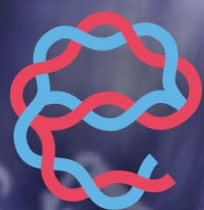
Lotes de bondad. *Miguel Nieto*

Las cajas vacías se acumulaban en pilas imposibles en aquella casa que hacía siglos donó una aristócrata metida en lutos a la iglesia de su pueblo. A decir verdad, la vivienda era un cuarto trastero ametrallado a goteras que no ahogaban el empeño de la gente de Cáritas por llenarlas del tabaco que recogían del estanco. Eran resistentes y tenían la medida justa para preparar los lotes de comida que repartían entre la gente necesitada. Corrían las sesenta y mil pesetas de la época no daban para mucho, menos sólo una vez al mes. Las colmaban de productos básicos para llenar el buche, no en un remedo del milagro de los panes y los peces sino del tocino y las legumbres.

Manolito vivía en el barrio de la iglesia. Jugaba a las canicas y a los policías y ladrones, donde nunca lograba hacer de malo y se conformaba con el papel de guardia de la porra, que se le daba bastante mal porque correr, lo que se dice correr, corría poco, que tenía una panza bien alimentada de peladillas y merengues. El escondite se le daba mejor. Uno de sus sitios preferidos era el almacén de Cáritas, donde se formaba todos los días una cola de gente necesitada que buscaba vales para comer en la fonda del pueblo, o pedía algo de ropa de abrigo, o calzado viejo, o rebequitas y gorros de niño, casi todo donaciones de gente bondadosa. Anónima casi siempre, salvo el farmacéutico, Bonifacio, un hombre de arrope en la mirada, que de matute regalaba dosis de penicilina que no pocas amputaciones evitaron. O don Fulgencio, el dueño del supermercado, que con justa fama de roñoso sólo claudicaba cuando el cura se plantaba con el hisopo delante de la caja registradora a bendecir las ganancias, decía. Infalible. Algunos billetes, latas a medio caducar, y sacos de harina, grano y legumbres caían. «Maná que nos brinda el señor, gracias a su intersección don Fulgencio», «Dios se lo pagará», le decía el párroco al rey de los ultramarinos ante los atónitos ojos de la cajera, poco acostumbrada a ver de rodillas al patrón.

Con el tiempo, Manolito pasó de esconderse detrás de la cola del hambre, a interesarse por lo que se cocía dentro de la oficina, almacén, mercería, droguería y asilo de miserias, que todo a la vez lo era, la sede de Cáritas Diocesana. Manolito, tantas veces agazapado también tras las cajas de Ducados, terminó ayudando a llenarlas en cuanto lució bigotito de recluta. Se le daba bien cubicar, que su padre fue droguero, así que le encomendaron preparar los paquetes que se llevaban a una zona olvidada de su pueblo, una colonia agrícola venida a menos, donde por no tener, ni luz, ni agua ni saneamiento tenían. Tampoco qué comer o con qué lavar, pese a que agua no les faltaba, que pozo y acequia habían, pero no jabón de lagarto ni garbanzos. Escaseaba sobre todo a fin de mes, cuando a los más mayores, que habían rendido lomo durante toda su vida en los sembrados y frutales, la pensión de mierda que les quedó no les alcanzaba ni para un suspiro de resignación. Y justo entonces, sin falta alguna, les llegaba el paquete de Cáritas. Los cartones del cielo, les llamaban. No podían faltar velas, ni pilas de petaca para las linternas, ni petróleo para los quinqués, ni sacos para la cal —que aquellas casas se enjalbegaban a cada instante para ahuyentar a los mosquitos—, ni matarratas para ya se imaginan qué. Pero el grueso del cajón se llenaba con harina, arroz, judías, aceite —nunca de orujo—, vinagre, pimienta y pimentón, jabón, salfumán y lejía, agujas de coser y tricotar, ovillos de lana, trapos, pañales, potitos y, por supuesto, entre otras muchas cosas, chocolate, galletas, café, leche condensada, rollos de papel higiénico y colonia de bebé, que a la postre usaban los abuelos, que eran legión. Nunca se olvidaban de la canela en rama, que aquel suburbio era famoso por su arroz con leche. A fin de mes, a los porteadores les recibían con un olor a gloria hervida de canelo y cortezas de limón.

Manolito aprendió así, casi sin darse cuenta, lo que era la bondad. Porque las miradas de luz de aquella gente no movían a la compasión sino a la grandeza. Cuanta dignidad había en Lola, la ciega de los cuévanos transparentes; en Encarnación, la del hijo alelado que contaba estrellas de mar en el cielo; o en la Martirio, una viuda con cinco niños famélicos a los que a duras penas lograron mandar sin piojos a la escuela. Cáritas, esa Cáritas recordaba «Manolito-don manué» cuando el otro día ayudaba en un arroz monumental en el bazar que por navidad montaban en la plaza de su pueblo. Tanto tiempo después, todo seguía igual, con gente voluntaria preparando lotes de bondad. Más y mejores, pero nunca suficientes. Un año más, por muchos meses más, los cartones del cielo seguían fieles a su cita. Y «Manolito- don manué», cuando servían la última ración de paella, no pudo más que dar las gracias a tantos. A todos.



eurospes
health



Publicaciones Científicas

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

- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life*. 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtréMoring Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. *Medicina Clínica*. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: 10.3390/ijms25073667.
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life*. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. *Life*. 2024, 14.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

📞 (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

📞 (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

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

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



Euroespes Internacional

EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil



Instituto de Neuropsiquiatria
Genômica Cerebral

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

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

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

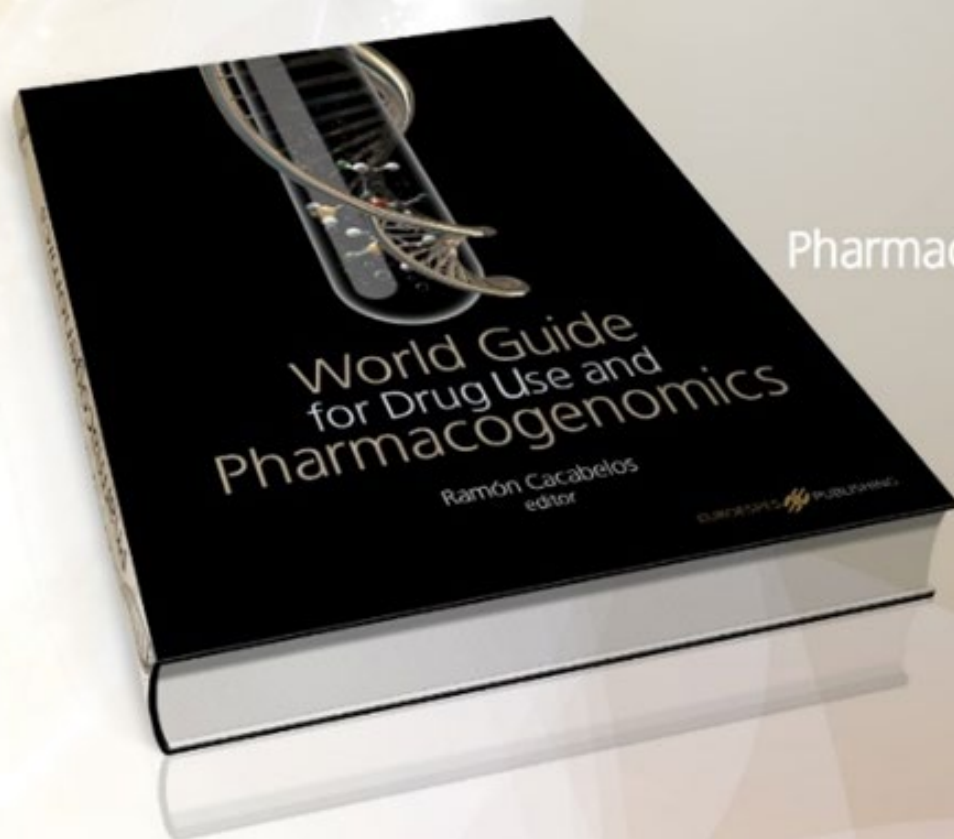
E-Mail: r.segre@euroespes.com



Director: Dr. Reinaldo Segre

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

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



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

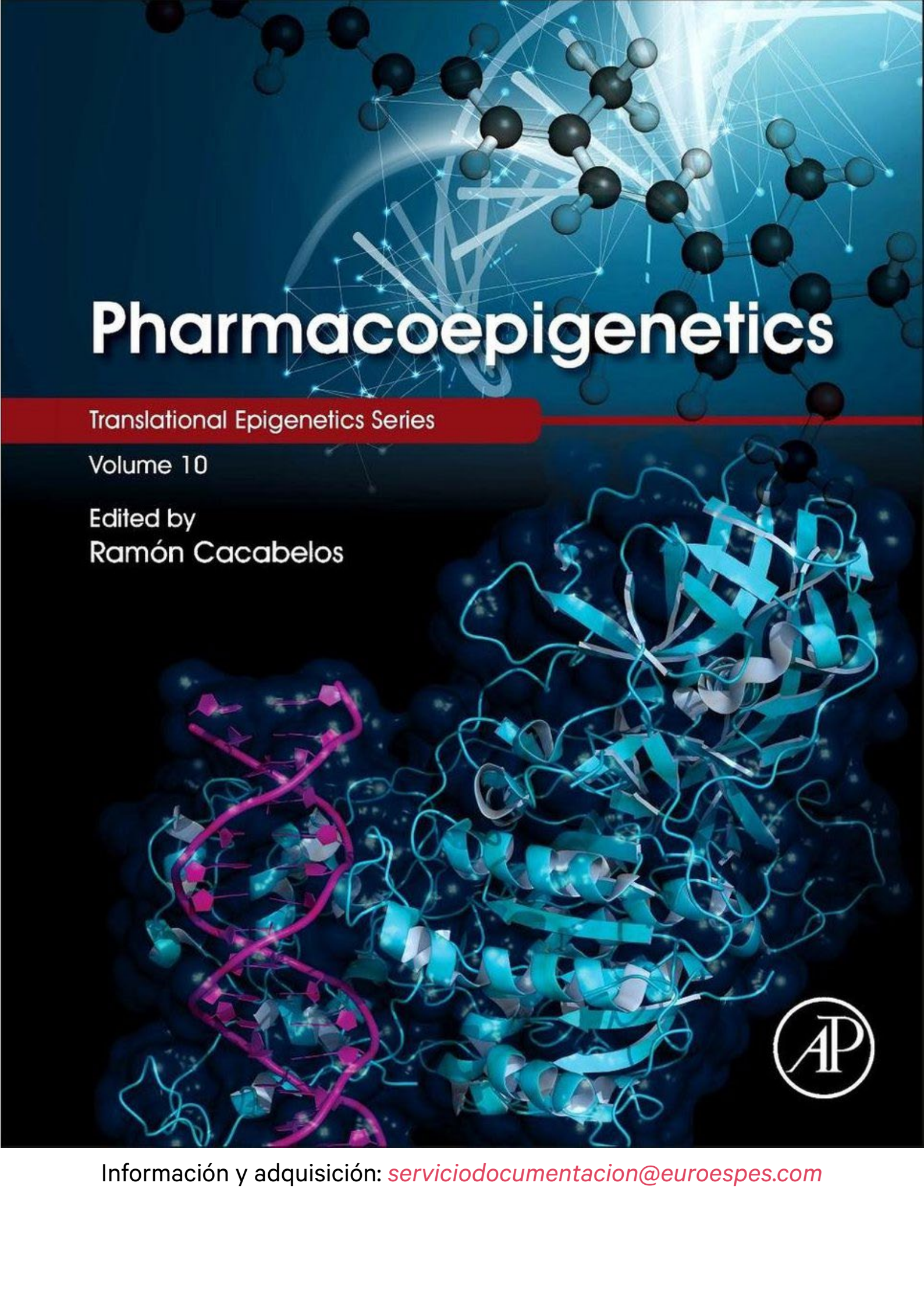
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres representing atoms, connected by lines. A network of blue nodes and lines is overlaid on the molecular structure, suggesting a complex biological or chemical system. The overall color scheme is dark blue with highlights from the molecular model.

Pharmacoeugenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

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

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com