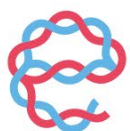




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 48 - Marzo 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 Marzo

Los grandes desafíos del cáncer en el mundo

Brevialia

Enfermedades no transmisibles: La asignatura pendiente de una sociedad hipócrita
Daño cerebral por contaminación del aire
Firmas proteómicas plasmáticas del aislamiento social y la soledad asociadas con la morbilidad y la mortalidad
Memoria episódica y asociativa a partir de estructuras del hipocampo
Astrocitos asociados al aprendizaje regulan la evocación de la memoria
Genes que influyen los circuitos cerebrales que regulan las conductas adaptativas
El estado social altera la visión
Código neuronal del estrés para controlar la anhedonia
Código neuronal combinatorio para la memoria motora a largo plazo
Dinámica molecular y celular del neocórtex humano en desarrollo
Bordes táctiles y movimiento a través de la microestimulación de la corteza somatosensorial humana
Simulación de 500 millones de años de evolución
Una historia de múltiples eventos de introgresión de denisovanos en humanos modernos
Proteínas diseñadas *de novo* neutralizan las toxinas letales del veneno de serpiente
Serpiente devoradora de huevos de Gans que traga presas cinco veces más grandes que su cabeza
Cultura similar y ancestros diferentes en una comunidad austríaca
Las mujeres fueron el centro de las redes sociales en la Gran Bretaña de la Edad del Hierro y el mundo Celta
Meta AI crea un traductor de voz que funciona en docenas de idiomas
Rendimiento de la Inteligencia Artificial en pruebas de ciencias y matemáticas
La IA ayuda a predecir la evolución de virus
Variaciones globales en los efectos de la diversidad vegetal sobre la productividad

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Preparación para terapias modificadoras de la enfermedad contra la demencia en el Reino Unido
Mortalidad por enfermedad de Alzheimer entre conductores de taxis y ambulancias
Puntuaciones de riesgo de demencia en poblaciones diversas
La patología de cuerpos de Lewy acelera la progresión de la enfermedad de Alzheimer
Biomarcadores sanguíneos de la enfermedad de Alzheimer
Análisis proteogenómico del líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer
Sesgos generalizados en los estudios de asociación de todo el genoma basados en el historial parental de la enfermedad de Alzheimer
Análisis transcriptómico espacial y de núcleo único de las formas genéticas y esporádicas de la enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Terapia de la enfermedad de Parkinson
Herbicida Paraquat y enfermedad de Parkinson
Patología de la α -sinucleína como diana en enfermedades neurodegenerativas
Terapias modificadoras de la enfermedad de Parkinson: lecciones de la esclerosis múltiple
La enfermedad de Gaucher ofrece una ventana única a la patogénesis de la enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

Un reloj genético en las células cerebrales impulsa la progresión de la enfermedad de Huntington
Patología glial compartida en la enfermedad de Huntington y la esquizofrenia

Esclerosis Múltiple

Exploración del papel de las hormonas sexuales y la diversidad de género en la esclerosis múltiple
Trasplante de células progenitoras de oligodendrocitos para la esclerosis múltiple
Los oligodendrocitos BCAS1⁺ ayudan a la remielinización en la esclerosis múltiple
La enfermedad celíaca como modelo para comprender la esclerosis múltiple
La fosforilación de tau se correlaciona con el curso de la esclerosis múltiple
Evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple progresiva
El virus de la rubéola podría aumentar el riesgo de Esclerosis Múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Terapia Génica en Esclerosis Lateral Amiotrófica

Un sistema CRISPR-Cas13 de alta fidelidad mejora las anomalías asociadas con la ELA/DFT vinculada a *C9ORF72*

Transporte de colesterol muscular alterado en la ELA

Los mecanismos cerebro-cuerpo contribuyen al dimorfismo sexual en la esclerosis lateral amiotrófica

Depresión

Depresión en la enfermedad de Alzheimer

Depresión resistente al tratamiento en adultos mayores

Esquizofrenia

Identificación y tratamiento de personas con esquizofrenia de inicio temprano

La génesis de la esquizofrenia

Epilepsia en pacientes con esquizofrenia

Trastorno de Conducta Alimentaria

Mala definición de la anorexia nerviosa

Anorexia nerviosa infanto-juvenil

Trastorno de Adicción

Genética de la adicción a los opioides

Contribución de la genética y la epigenética a hepatopatías metabólicas

Trastorno de Conducta Agresiva

Genética de la agresión infantil

Trastorno del Sueño

El sueño regula y selecciona memorias

Genética de los trastornos de sueño

Trastornos del Neurodesarrollo

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

La disregulación de la señalización de mTOR es un mecanismo convergente en la lisencefalia

Epilepsia

Genética molecular de la epilepsia del lóbulo temporal adquirida

Autismo y epilepsia

Trastornos Cerebrovasculares

Hemorragia intracerebral

Terapia endovascular para la oclusión vertebrobasilar aguda (VERITAS)

El ADN libre activa el mecanismo secundario del ictus

Cefalea/Migraña

Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria como diana terapéutica en la migraña

25 años de Onabotulinumtoxina A en la migraña

Psiconeurofarmacología

Efectos neuroprotectores de diversos productos naturales en trastornos neurodegenerativos

Cáncer

Refinamiento del riesgo genético y la biología del cáncer de mama mediante análisis de mapeo fino de múltiples ascendencias de 192 regiones de riesgo

Evaluación funcional y clasificación clínica de variantes *BRCA2*

FBP1 controla la evolución del cáncer de hígado a partir de hepatocitos MASH senescentes

Quimioembolización transarterial combinada con lenvatinib más pembrolizumab en carcinoma hepatocelular

Durvalumab con o sin bevacizumab con quimioembolización transarterial en carcinoma hepatocelular (EMERALD-1)

La GTPasa 1 (GBP-1) promueve la fisión mitocondrial en el glioblastoma

Poblaciones de células supresoras de origen mielóide diferenciadas en el glioblastoma humano

La focalización de los condensados de FOXM1 reduce el crecimiento y la metástasis de los tumores de mama

Predicción de metástasis cerebral

Caracterización genómica integral del cáncer de vejiga en etapa temprana

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

Quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia preoperatoria en el cáncer de esófago

Enfermedades Cardiovasculares

El impacto de las variantes genéticas comunes y raras en el desarrollo de bradiarritmias
El tejido adiposo contribuye a la heterogeneidad alélica en la regulación de la expresión génica y los rasgos cardiometabólicos
Genómica de la miocardiopatía dilatada y la resiliencia del miocardio
Fármacos en el paro cardíaco extrahospitalario
Abelacimab *versus* rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular

Enfermedades Metabólicas

Una nueva definición de obesidad deja de lado el IMC para centrarse en la salud
Las señales estocásticas de los neuropéptidos compiten para calibrar la tasa de saciedad
Las interacciones neuronales-ILC2 regulan la homeostasis de la glucosa y el glucagón pancreático
La carga mundial y regional de la neuropatía diabética periférica

Enfermedades Infecciosas

Enfermedades infecciosas en 2025
No pretendamos que la COVID-19 no sucedió
Identificación y reducción de los riesgos de complicaciones neurológicas asociadas con la vacunación
Las 20 bacterias más estudiadas
Norovirus: El “Ferrari de los virus” que está aumentando en el hemisferio norte
Japón aprueba el fármaco antiviral tecovirimat (TPOXX) que fracasó en dos ensayos de eficacia
Infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos

Genómica

Mutagénesis de 500 dominios proteicos humanos
Proyectos de expresión génica y tisular del desarrollo (GTEx) de primates humanos y no humanos
Edición poligénica hereditaria
Modelos a escala genómica en la metabologenómica humana
Mutaciones en tejido mamario sano
Evolución y regulación de los cromosomas sexuales animales
Genómica funcional de la heredabilidad de la estatura

Terapia Génica

La edición de embriones humanos contra enfermedades es insegura y no está probada, a pesar de las predicciones optimistas
Ingeniería de nucleasas mínimamente inmunogénicas para terapia génica
Terapia génica de la Lipofuscinosis
Identificación de nuevos marcadores de respuesta para la atrofia muscular espinal revelada por proteómica dirigida después de la terapia génica
Un editor genético podría haber curado a un bebé de un trastorno metabólico mortal

Farmacogenómica

Avances en la toxicogenómica para proteger la salud humana
Oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Directrices del Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética
Hiponatremia inducida por fármacos

Epigenética

Silenciamiento genético de N1-metiladenosina metiltransferasa *TRMT61A*, que promueve la progresión del cáncer de vejiga
Una nueva red de ARN endógeno competidor revela posibles mecanismos y biomarcadores de quimiorresistencia en el adenocarcinoma de pulmón
Perspectivas estructurales sobre la escisión del ARN por PIWI Argonaute
La dinámica de monoamilinación bidireccional de histonas regula la ritmicidad neuronal
Integración de retrotransposones centroeólicos a través de la cromatina CENH3
Los ritmos circadianos están determinados por marcas epigenéticas en las neuronas
El HDAC6 humano detecta la abundancia de valina para regular el daño del ADN
Variantes de histonas multifuncionales en la función del genoma
Perspectivas conductuales a partir de la transcriptómica neuronal de núcleo único
Regulación génica por promotores convergentes
Inferencia causal para el envejecimiento epigenético
Metilación del ADN en el desarrollo y la enfermedad de los mamíferos

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La fisiología del hambre

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

Miscelánea Médica

Síndrome de la persona rígida

RANK impulsa la expansión epitelial intestinal estructurada durante el embarazo

La miostatina derivada del músculo es un importante impulsor endocrino de la síntesis de la hormona folículo estimulante

La expresión monoalélica puede regular la penetrancia de los errores congénitos de la inmunidad

Péptidos endógenos protegen el privilegio inmunológico del sistema nervioso central

Apendicectomía *versus* antibióticos para la apendicitis aguda no complicada en niños

Dazukibart en dermatomiositis

Guselkumab en colitis ulcerosa activa

Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos recomendados por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) en Inglaterra durante 2000-20

Neuromielitis óptica

Genómica de la degeneración macular relacionada con la edad en diferentes ascendencias

Aging

Dietas para promover un envejecimiento cerebral saludable

Firmas transcriptómicas específicas de cada tipo de célula del cerebro en el envejecimiento saludable

El envejecimiento limita la capacidad de las células madre y la tumorigénesis al reprogramar la homeostasis del hierro

Dinámica de la población celular en el envejecimiento de los mamíferos

Determinantes sistémicos de la salud cerebral en el envejecimiento

Seminario

Seminarios de Epigenética – 7 Epigenética y Farmacoepigenética de la enfermedad de Parkinson. *Ramón Cacabelos*

Voces

Una mañana de domingo. *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes
health



Editorial

Los grandes desafíos del cáncer en el mundo

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según estimaciones recientes, en 2020 hubo aproximadamente 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad a nivel mundial. El envejecimiento de la población, el aumento de la urbanización y los cambios en los estilos de vida contribuyen al aumento de la carga global del cáncer.

Los tipos de cáncer más prevalentes y con mayor incidencia según los datos de GLOBOCAN 2020 (publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, IARC) son los siguientes: (1) **Cáncer de Mama:** Incidencia, 2.26 millones de casos nuevos (11.7% del total global); Mortalidad, 685 000 muertes; Prevalencia, el tipo más común de cáncer a nivel mundial, afectando principalmente a mujeres en todas las regiones; Factores de riesgo: Edad, antecedentes familiares, obesidad, consumo de alcohol y exposición a estrógenos. (2) **Cáncer de Pulmón:** Incidencia, 2.21 millones de casos nuevos (11.4% del total); Mortalidad, 1.8 millones de muertes, el más letal; Prevalencia, más frecuente en hombres, especialmente en países con alta prevalencia de tabaquismo; Factores de riesgo: Tabaquismo, exposición a radón, contaminación ambiental y antecedentes familiares. (3) **Cáncer Colorrectal:** Incidencia, 1.93 millones de casos nuevos (10% del total); Mortalidad, 935 000 muertes; Prevalencia, frecuente en países desarrollados; incidencia creciente en países en desarrollo; Factores de riesgo: Dieta rica en carnes procesadas, obesidad, inactividad física y antecedentes familiares. (4) **Cáncer de Próstata:** Incidencia, 1.41 millones de casos nuevos (7.3% del total); Mortalidad, 375 000 muertes; Prevalencia, principalmente en hombres mayores de 65 años; Factores de riesgo: Edad, antecedentes familiares, origen étnico. (5) **Cáncer de Estómago:** Incidencia, 1.09 millones de casos nuevos (5.6% del total); Mortalidad, 769 000 muertes; Prevalencia, alta incidencia en Asia Oriental; Factores de riesgo: Infección por *Helicobacter pylori*, consumo de alimentos salados y ahumados. (6) **Cáncer de Hígado:** Incidencia, 905 000 casos nuevos (4.7% del total); Mortalidad, 830 000 muertes; Prevalencia, alta en África subsahariana y Asia Oriental; Factores de riesgo: Infecciones crónicas por hepatitis B y C, consumo excesivo de alcohol. (7) **Cáncer de Esófago:** Incidencia, 604 000 casos nuevos (3.1% del total); Mortalidad, 544 000 muertes; Prevalencia, alta en África Oriental y Asia; Factores de riesgo: Tabaco, consumo de alcohol, obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico. (8) **Cáncer de Piel (Melanoma):** Incidencia, 325 000 casos nuevos (1.7% del total); Mortalidad, 57 000 muertes; Prevalencia: alta en regiones con predominio de piel clara y alta exposición solar; Factores de riesgo: Exposición a radiación UV, antecedentes familiares. (9) **Cáncer Cervicouterino:** Incidencia, 604 000 casos nuevos (3.1% del total); Mortalidad: 342 000 muertes; Prevalencia, alta en países con acceso limitado a programas de detección y vacunación; Factores de riesgo: Infección persistente por VPH (virus del papiloma humano).

Las regiones con mayor incidencia y mortalidad son: (1) Asia: Concentra el 49.3% de los casos nuevos y el 58.3% de las muertes por cáncer debido a su gran población y factores de riesgo específicos. (2) Europa: Representa el 22.8% de los casos nuevos y el 19.6% de las muertes, con altas tasas de cáncer colorrectal, de mama y de pulmón. (3) América del Norte: Alta incidencia de cáncer de próstata y mama debido a una mejor detección, pero también tasas altas de cáncer de pulmón. (4) África: Menor incidencia global, pero altas tasas de mortalidad debido al diagnóstico tardío y acceso limitado a tratamientos.

Se espera que la carga global del cáncer aumente significativamente en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población y al aumento de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida. Se proyecta que los casos nuevos de cáncer alcanzarán los 28.4 millones anuales para 2040.

Los grandes desafíos del cáncer para esta década abarcan aspectos relacionados con su prevención, diagnóstico, tratamiento, y atención integral de los pacientes.

Prevención y Reducción de Factores de Riesgo: Reducir la exposición a factores de riesgo modificables como el tabaquismo, obesidad, consumo de alcohol, inactividad física y contaminación ambiental. Promover campañas educativas globales sobre hábitos saludables. Implementar políticas públicas efectivas, como la regulación de productos carcinogénicos (tabaco, alcohol). Fomentar vacunación contra virus asociados con el cáncer (como VPH y hepatitis B).

Diagnóstico Temprano y Mejora en las Técnicas de Detección: Diagnosticar el cáncer en etapas tempranas para aumentar las tasas de supervivencia. Desarrollo y acceso a pruebas de detección más precisas y asequibles, como biopsias líquidas y análisis genómicos. Mejorar los programas de tamizaje en países de ingresos bajos y medios. Utilización de inteligencia artificial para identificar patrones en imágenes diagnósticas.

Tratamientos Personalizados y Dirigidos: Implementar terapias dirigidas y personalizadas que mejoren la eficacia y reduzcan los efectos secundarios. Expansión del uso de inmunoterapias, terapias génicas y tratamientos basados en células CAR-T. Incorporación de la farmacogenómica para adaptar tratamientos al perfil genético del paciente. Investigación de combinaciones de terapias para mejorar la respuesta en tumores resistentes.

Abordar las Disparidades en el Acceso a la Atención: Reducir las desigualdades en la atención oncológica entre países, regiones y grupos socioeconómicos. Asegurar acceso universal a medicamentos esenciales, tratamientos y servicios de detección. Fortalecer los sistemas de salud en países de ingresos bajos y medios. Promover la capacitación de personal sanitario especializado en oncología.

Gestión del Cáncer Metastásico: Mejorar el manejo del cáncer en etapas avanzadas y metastásicas. Investigar mecanismos de metástasis y desarrollar terapias que los bloqueen. Ofrecer cuidados paliativos más efectivos y personalizados. Integrar nuevas tecnologías para monitorizar la progresión de la enfermedad.

Innovaciones Tecnológicas: Integrar avances tecnológicos en el diagnóstico, tratamiento y monitorización del cáncer. Uso de inteligencia artificial y big data para análisis de grandes volúmenes de datos clínicos. Desarrollo de terapias basadas en nanotecnología para administración precisa de medicamentos. Expansión de herramientas digitales para el seguimiento remoto de pacientes.

Investigación sobre el Microambiente Tumoral: Comprender mejor las interacciones entre las células tumorales y su entorno. Identificar nuevas dianas terapéuticas basadas en el microambiente tumoral. Investigar el papel de la inflamación crónica en la progresión del cáncer.

Envejecimiento y Cáncer: Atender el aumento de casos de cáncer asociado al envejecimiento de la población. Adaptar los tratamientos a las necesidades de adultos mayores. Incluir a esta población en ensayos clínicos para obtener datos relevantes.

Costos y Sostenibilidad: Reducir los costos económicos y sociales del cáncer. Impulsar estrategias costo-efectivas en prevención y tratamiento. Desarrollar medicamentos más asequibles sin comprometer la calidad.

Impacto Psicosocial y Calidad de Vida: Mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Integrar apoyo psicológico y psicosocial en los planes de tratamiento. Promover iniciativas para la reintegración laboral y social de los sobrevivientes de cáncer.

Referencias

International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2020.

Siegel, R. L., et al. (2023). "Cancer statistics, 2023." CA: A Cancer Journal for Clinicians.

Sung, H., et al. (2021). "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." CA: A Cancer Journal for Clinicians.

Wild, C. P., et al. (2020). "World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention." IARC.

World Health Organization (2022). "Cancer Fact Sheet."

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



Brevialia

Enfermedades no transmisibles: La asignatura pendiente de una sociedad hipócrita

En 2011, la Declaración política de las Naciones Unidas sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles (ENT) anunció una fecha límite de 2025 para reducir las tasas de mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares, cánceres, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes en un 25%, el llamado objetivo 25 × 25. Diez años después, la probabilidad global de morir prematuramente por una de esas ENT objetivo había mejorado solo un 1.5%. Las ENT son las principales causas de muerte prematura y discapacidad en todo el mundo; se estima que en 2021 fueron responsables de la muerte de 17.3 millones de personas y de casi el 80% de todos los años vividos con discapacidad antes de los 70 años. Se han convocado tres reuniones de alto nivel de las Naciones Unidas sobre ENT para formular planes de acción y paquetes de intervención, pero no han logrado impulsar la acción necesaria para alcanzar el objetivo de 25 × 25. La OMS informa que ningún país alcanzará las metas originales de 2025, y solo 14 están en camino de lograr la reducción de un tercio en las tasas de mortalidad prematura por ENT para 2030 incluida en el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.4. Por lo tanto, existe la preocupación de si una cuarta reunión de alto nivel sobre ENT, que se celebrará en septiembre, tendrá el impacto en la salud que se necesita tan desesperadamente.

Los argumentos básicos para la acción sobre las ENT están bien establecidos e innegables. En primer lugar, las ENT causan una carga de salud enorme y desigual. Las ENT que se abordaron originalmente en 2011 siguen siendo responsables del 80% de todas las muertes prematuras relacionadas con las ENT. El progreso ha sido lento y desigual, y la mayor parte de los avances se han logrado en los países de altos ingresos, a pesar de que el 86% de toda la mortalidad prematura por ENT se produce en los países de ingresos bajos y medios. Las poblaciones más afectadas también representan las mayores oportunidades de mejora. En segundo lugar, las ENT más comunes también son las más prevenibles. De los 183 millones de años de vida perdidos por los 36 cánceres más comunes en 2020, el 68% podría haberse evitado, así como el 80% de las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y las diabetes prematuras, que en conjunto representaron 208 millones de años de vida perdidos. Los factores de riesgo de las ENT son modificables y a menudo se presentan de forma comórbida, por ejemplo, la hipertensión, la obesidad y la hiperglucemia. Las ENT no tienen por qué ser las asesinas que son. Además, existen intervenciones basadas en la evidencia para la prevención y tiene sentido económico implementarlas. La iniciativa *NCD Countdown 2030*, que cuenta con el apoyo de *The Lancet*, la *NCD Alliance* y la OMS, ofrece rendición de cuentas sobre las metas de las ENT. Se calcula que los paquetes de intervenciones sanitarias más eficientes necesarios para reducir en un tercio la mortalidad prematura por ENT (como la aspirina para el síndrome coronario agudo sospechoso, la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino y las políticas de eliminación de las grasas trans) costarán 18 000 millones de dólares anuales hasta 2030. Esta inversión salvaría 39 millones de vidas y proporcionaría un rendimiento neto estimado de 2.7 billones de dólares. Se estima que se podrían generar 3.7 billones de dólares con un aumento del 50% de los impuestos sobre el tabaco, el alcohol y las bebidas azucaradas. Esos impuestos también generarían ahorros adicionales en atención sanitaria al reducir el consumo de productos nocivos. Los programas para mejorar el acceso a la atención médica básica, como el Proyecto de Control de la Hipertensión Rural en China, han demostrado que es posible implementar modificaciones con éxito, incluso en entornos de bajos recursos. En vista de esta evidencia, el hecho de que los gobiernos no actúen en relación con las ENT es a la vez miope en la práctica y moralmente indefendible. ¿Por qué, entonces, persiste la inacción? Los factores de riesgo más comunes de las ENT están influidos por los determinantes comerciales de la salud. El estudio *Global Burden of Disease* estimó que en 2019, el 41% de todas las muertes por ENT (aproximadamente 19 millones de personas) podrían atribuirse a solo cuatro productos comerciales: tabaco, alcohol, alimentos ultraprocesados y combustibles fósiles. Algunas de las corporaciones multinacionales más grandes del mundo dependen de las ganancias de estos productos y dedican enormes recursos a actividades de cabildeo, marketing e intimidación legal para interferir en los esfuerzos por regularlos y socavar la ciencia que desalienta su consumo. Se ha demostrado que aumentar los impuestos sobre estos productos reduce eficazmente el comportamiento riesgoso de los consumidores, al tiempo que recauda fondos para ampliar los recursos de atención médica, pero esos impuestos enfrentan fuertes vientos políticos en contra. La percepción de que las ENT son el

resultado de la elección personal y la debilidad individual en lugar del producto de un entorno depredador y dañino creado para maximizar las ganancias comerciales persiste.

Avanzar en cualquier tema de salud global nunca es fácil. Si la reunión de alto nivel de 2025 sobre ENT ha de lograr avances duraderos allí donde los esfuerzos anteriores han fracasado, tendrá que encontrar una forma de enfrentar y superar la influencia perniciosa y el cabildeo de las industrias que siguen socavando cualquier esfuerzo de la comunidad sanitaria.

The Lancet. Can we turn the tide on NCDs in 2025? The Lancet, Volume 405, Issue 10472, 1, 2025.

Daño cerebral por contaminación del aire

Los estudios epidemiológicos han vinculado el aire sucio con la demencia y otros trastornos cerebrales. Ahora los investigadores están tratando de determinar cómo los contaminantes causan su daño y cuánto daño causan.

En 2012, **Deborah Cory-Slechta**, de la Universidad de Rochester, Nueva York, recibió un “balde de cerebros”. Un colega había estado estudiando cómo la contaminación del aire alrededor de la universidad daña los corazones y pulmones de los ratones, y le había pedido a Cory-Slechta que revisara los cerebros de los animales para ver si tenían daños. Como especialista en la neurotoxicidad del plomo, Cory-Slechta vio en esos cerebros cambios alarmantes.

Centrarse en cómo la contaminación del aire daña el cerebro llevó a Cory-Slechta a un territorio solitario. Está bien establecido que la contaminación del aire, en forma de partículas, ozono u otros gases tóxicos, contribuye al asma, el cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias, y que las partículas contribuyen especialmente a las enfermedades cardíacas. Pero en aquel entonces pocas personas que estudiaban la contaminación del aire estaban interesadas en el cerebro, y menos aún los neurocientíficos estaban interesados en la contaminación del aire. Sus presentaciones recibieron tan poca atención en las conferencias de neurociencia que dejó de asistir a las reuniones. Ahora, esta área de investigación está recibiendo más atención y generando preocupación en todo el mundo. Estudio tras estudio ha demostrado que los niveles más altos de contaminación del aire se correlacionan con mayores riesgos de demencia, así como con tasas más altas de depresión, ansiedad y psicosis. Los investigadores también han encontrado vínculos con trastornos del desarrollo neurológico, como el autismo, y déficits cognitivos en los niños.

En 2020, la influyente Comisión Lancet sobre la demencia reconoció la contaminación del aire como un factor de riesgo para la enfermedad, y en su informe de seguimiento del año pasado afirmó que la exposición a partículas en suspensión en el aire “es ahora motivo de gran preocupación e interés”. Mientras tanto, un informe de 2022 del Comité sobre los Efectos Médicos de los Contaminantes del Aire del gobierno del Reino Unido pidió más investigaciones sobre los vínculos de la contaminación del aire con la demencia. Asimismo, las directrices globales de calidad del aire de 2021 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatizaron la importancia de estudiar los efectos neurológicos de la contaminación del aire en las personas jóvenes y mayores.

La OMS estima que el 99% de la población mundial está expuesta a una contaminación por encima de los niveles recomendados, y muchas ciudades de países de ingresos bajos y medios tienen una calidad del aire particularmente mala. Pero no son solo las megaciudades, como Ciudad de México y Delhi, donde las personas enfrentan riesgos. “Incluso la exposición de bajo nivel que la gente cree que es lo suficientemente segura para la salud pública está haciendo algo a nivel cerebral”, dice **Megan Herting**, neurocientífica de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles.

Los investigadores ahora deben tratar de desentrañar los mecanismos detrás de estos problemas para tomar medidas para mitigarlos, dice Ian Mudway, toxicólogo ambiental del *Imperial College* de Londres y coautor del informe de 2022 del Reino Unido. Para Mudway, la pregunta del millón es: “¿Qué hay en la contaminación del aire que está provocando estos efectos?”



Los estudios de los cerebros de niños y perros en la Ciudad de México a finales de la década de 2000 y principios de la de 2010 fueron de los primeros en hacer sonar las alarmas sobre la neurotoxicidad de la contaminación del aire. Las neuroimágenes revelaron que muchos más niños que vivían en la ciudad altamente contaminada tenían lesiones en los tractos de materia blanca que conectan las regiones cerebrales que los niños de las áreas menos contaminadas, y que la corteza prefrontal parecía ser particularmente vulnerable. Y los niños de la ciudad, sin otros factores de riesgo para los trastornos cerebrales, tuvieron un desempeño comparativamente pobre en las tareas cognitivas.

La contaminación es una mezcla enormemente compleja de componentes gaseosos y particulados que difieren según la fuente. Los gases de escape de los vehículos y la fabricación industrial son fuentes importantes de partículas de diversos tamaños, y las cocinas, los incendios forestales y el polvo del desierto también contribuyen. La combustión de combustibles y otras fuentes liberan óxidos de nitrógeno y azufre, monóxido de carbono y ozono. Estudios realizados en varios países, incluidos aquellos en los que las regulaciones han mejorado drásticamente la calidad del aire en las últimas décadas, han encontrado asociaciones entre la contaminación y trastornos cerebrales específicos.

Un análisis de 2023 de más de 389 000 participantes en el Biobanco del Reino Unido mostró que la exposición a largo plazo a partículas en suspensión en el aire, óxido nítrico y dióxido de nitrógeno se correlacionaba con niveles más altos de depresión y ansiedad. El autor principal Guoxing Li, toxicólogo ambiental de la Universidad de Pekín en China, enfatiza que incluso niveles de exposición muy bajos aumentaron el riesgo de estas afecciones.

El mes pasado, un estudio de 16 años de duración sobre más de 200 000 habitantes de Escocia descubrió que una mayor exposición acumulada al dióxido de nitrógeno se asociaba con un aumento de las admisiones hospitalarias por trastornos de salud mental y de conducta.

Entretanto, estudios realizados en Francia, Estados Unidos y China han documentado que en las regiones donde la calidad del aire ha mejorado, hay menores tasas de demencia, deterioro cognitivo y depresión en las poblaciones de mayor edad.

Los estudios observacionales también han vinculado la contaminación del aire con cambios estructurales en el cerebro, como la reducción del volumen del hipocampo, que son consistentes con un mayor riesgo de demencia en los adultos mayores. Y los estudios de Herting sobre datos de neuroimagen de los cerebros en desarrollo de miles de jóvenes en Estados Unidos sugieren que la contaminación del aire altera el desarrollo de los tractos de materia blanca. El año pasado, su equipo informó que un aumento de la exposición a la contaminación del aire parece alterar la comunicación entre las regiones cerebrales. Pero dichos estudios aún no han convergido en un patrón claro de daño, dice Herting. Sospecha que el momento de la exposición durante el desarrollo podría dar forma a la vulnerabilidad.

A pesar de todas las pruebas que vinculan la contaminación del aire con daños al cerebro, los investigadores dicen que es difícil determinar una causa clara utilizando sólo estudios de observación. Por ejemplo, las personas de comunidades pobres, que a menudo respiran el aire de peor calidad, tienen más probabilidades de tener factores de riesgo de trastornos cerebrales, estrés, menor nivel educativo y obesidad, en comparación con las personas de zonas de mayores ingresos. Y muchos estudios existentes calculan la exposición sobre la base de las direcciones residenciales, sin tener en cuenta cómo la profesión y el estilo de vida de las personas determinan su exposición.

Los investigadores dicen que los tipos específicos de contaminantes que respiran las personas casi con certeza importan. Las mediciones estándar de la calidad del aire se basan en los niveles de componentes gaseosos primarios y de material particulado que tienen diámetros inferiores a 10 micrómetros (PM10) o 2.5 micrómetros (PM2.5). Pero las partículas transportadas por el aire transportan una variedad de sustancias químicas, desde sales simples hasta innumerables compuestos altamente tóxicos, que varían según la ubicación. "Todas las partículas se tratan como si fueran igualmente tóxicas", dice Mudway, "pero son una mezcla heterogénea de todas las sustancias químicas -cientos de miles de sustancias químicas- en el aire". Además, las partículas ultrafinas no se controlan de forma rutinaria, señala Cory-Slechta. Sin embargo, las partículas de menos de 100 nanómetros de diámetro son las partículas suspendidas en el aire más reactivas químicamente y las que tienen más probabilidades de penetrar en el cuerpo y el cerebro, afirma.

Incluso sin esta brecha en los datos de control, dice Mudway, los estudios de observación de personas que respiran muchos contaminantes no pueden aislar las sustancias químicas responsables para obtener una comprensión mecanicista. La enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo conocido para la demencia. Por lo tanto, el daño que la contaminación del aire provoca al corazón y los vasos sanguíneos es otro factor de confusión. "La única forma de desentrañarlo", dice Mudway, "es a través de la experimentación".

Los estudios de laboratorio pueden mostrar, por ejemplo, que en condiciones controladas, los cócteles de contaminantes del aire del mundo real dañan el cerebro. Esto es lo que vio Cory-Slechta en 2012, cuando comparó los cerebros de ratones que habían respirado aire de los alrededores de la universidad con los de los que habían respirado aire filtrado. Estudios posteriores de su laboratorio informaron que los ratones expuestos a partículas ultrafinas durante el desarrollo (incluso en el útero, provenientes de la respiración de sus madres) tenían tractos de materia blanca y ventrículos cerebrales agrandados. Los ratones expuestos durante el desarrollo mostraron mayor impulsividad y déficits de memoria a corto plazo.

Los cambios físicos en el cerebro se superponen parcialmente con los de las personas con trastornos del desarrollo neurológico, como el autismo y la esquizofrenia. En animales mayores, la contaminación del aire parece acelerar la deposición de las proteínas amiloide y tau asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Otros estudios en animales han encontrado daños a nivel anatómico, celular y molecular.

Aunque los signos de daño varían de un estudio a otro, Caleb Finch, que investiga el envejecimiento en la Universidad del Sur de California, dice que hay una faceta compartida: "Es una respuesta inflamatoria", dice. Los estudios de su laboratorio y otros muestran que los genes que median las respuestas

inflamatorias se activan; los mensajeros asociados con la inflamación se vuelven más abundantes; hay signos de estrés oxidativo; y las células microgliales que detectan el daño y protegen las neuronas se activan. Cada clase importante de célula cerebral se ve afectada, dice Finch. Si el culpable es la inflamación, eso podría explicar por qué la contaminación del aire es un factor de riesgo para múltiples enfermedades. La inflamación está asociada con los trastornos del estado de ánimo y el deterioro relacionado con la edad, y tiene el potencial de alterar el desarrollo. La inflamación "hace que los sistemas funcionen un poco peor", dice Herting. "Entonces, otros factores ambientales y de desarrollo que ocurren en su vida diaria pueden ayudar a inclinar la balanza hacia uno u otro trastorno".

Los investigadores ahora están empezando a preguntarse cuál de los muchos contaminantes del aire impulsa la inflamación y cómo la inicia. Los estudios post mortem de cerebros humanos proporcionan evidencia directa de que numerosos contaminantes, incluidas nanopartículas y metales tóxicos, se acumulan en el tejido cerebral. Las partículas ultrafinas y los productos químicos que provienen de PM2.5 y PM10 inhalados podrían pasar de los pulmones a la sangre y luego atravesar la barrera hematoencefálica hasta el cerebro. Pero estas partículas también pueden llegar al cerebro directamente viajando desde las cavidades nasales a lo largo de los nervios olfativos y potencialmente a través de otros nervios, dice Cory-Slechta.

Cory-Slechta sospecha que el cerebro no puede hacer frente a las concentraciones de metales resultantes, y señala que, durante décadas, los patólogos han visto niveles elevados de varios metales en los cerebros de personas con enfermedades neurodegenerativas. Ahora está estudiando cómo los metales alteran la química cerebral, incluida la dosificación de ratones con varias preparaciones de nanopartículas que contienen solo un metal cada una.

Pero los contaminantes podrían no necesitar entrar en el cerebro para causar daño. Los contaminantes en la sangre podrían inflamar la barrera hematoencefálica de formas que desencadenan la inflamación en todo el cerebro. Por otra parte, la inflamación pulmonar podría liberar moléculas de señalización endógenas que, a su vez, afectan a la barrera y al propio cerebro, afirma Paul Matthews, neurocientífico clínico del Instituto Rosalind Franklin en Didcot, Reino Unido.

La plausibilidad de estos mecanismos convenció a Matthews, después de décadas de estudiar enfermedades neurológicas, a unir fuerzas con Mudway en 2021 para estudiar la contaminación del aire. Ahora, la pareja está probando estas ideas en sistemas de cultivo celular que sirven como modelos para la barrera hematoencefálica, y en voluntarios humanos que tienen antecedentes familiares de demencia. Los voluntarios están respirando varios contaminantes del aire en el laboratorio, como las emisiones del tráfico o el humo de la madera. Las pruebas cognitivas determinarán si la contaminación afecta la función cerebral y se analizarán muestras de sangre para detectar moléculas circulantes que desencadenan la inflamación y sustancias químicas liberadas cuando el cerebro está inflamado.

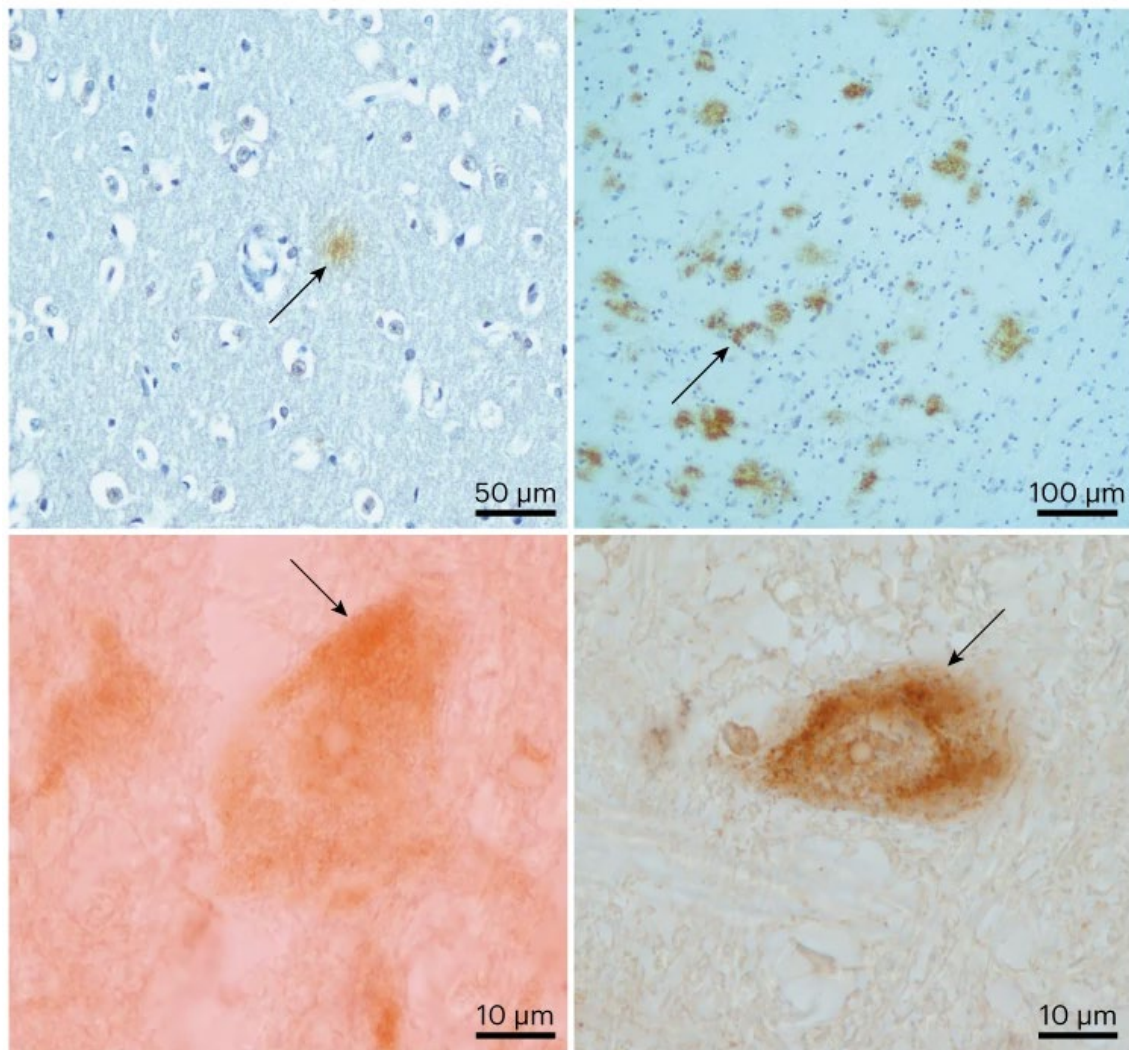
Saber quién es más susceptible a los daños de la contaminación del aire es importante para comprender el riesgo y podría indicar mecanismos, dicen los investigadores. La contaminación del aire podría aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer en mayor medida en personas con la variante genética APOE4, un factor de riesgo conocido para la enfermedad de Alzheimer, dice Finch. Otros trabajos en ratones y humanos apuntan a posibles diferencias de sexo en la vulnerabilidad a la contaminación del aire, que podrían depender de la etapa de la vida en la que se expone, dice Cory-Slechta.

Aunque los investigadores piden que se realicen más estudios sobre cómo la contaminación del aire afecta la salud, reconocen los desafíos. El esfuerzo es más complejo que estudiar los efectos de un solo tóxico. Y los estudios en animales que replican cómo los humanos están expuestos a los contaminantes requieren un costoso equipo de control del aire que no se usa rutinariamente en los laboratorios de neurociencia. Pero, si tienen éxito, los esfuerzos podrían identificar qué contaminantes son los más problemáticos y, por lo tanto, informar sobre las regulaciones destinadas a mejorar la calidad del aire. A menudo, las medidas de calidad del aire se centran en reducir los contaminantes más abundantes, pero esos podrían no ser los más neurotóxicos, dice Mudway.

En este punto, el campo aún necesita más neurocientíficos, dice David Jett, director de programas del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) de Estados Unidos en Bethesda, Maryland, que, en 2021, lanzó un programa de financiación clave para estudiar cómo las exposiciones ambientales, incluida la contaminación del aire, contribuyen a los trastornos neurológicos. Jett estima que, de los más de 22 000 delegados en la reunión de la Sociedad de Neurociencia de 2024 en Chicago, Illinois, menos de 20 trabajaron en contaminación del aire.

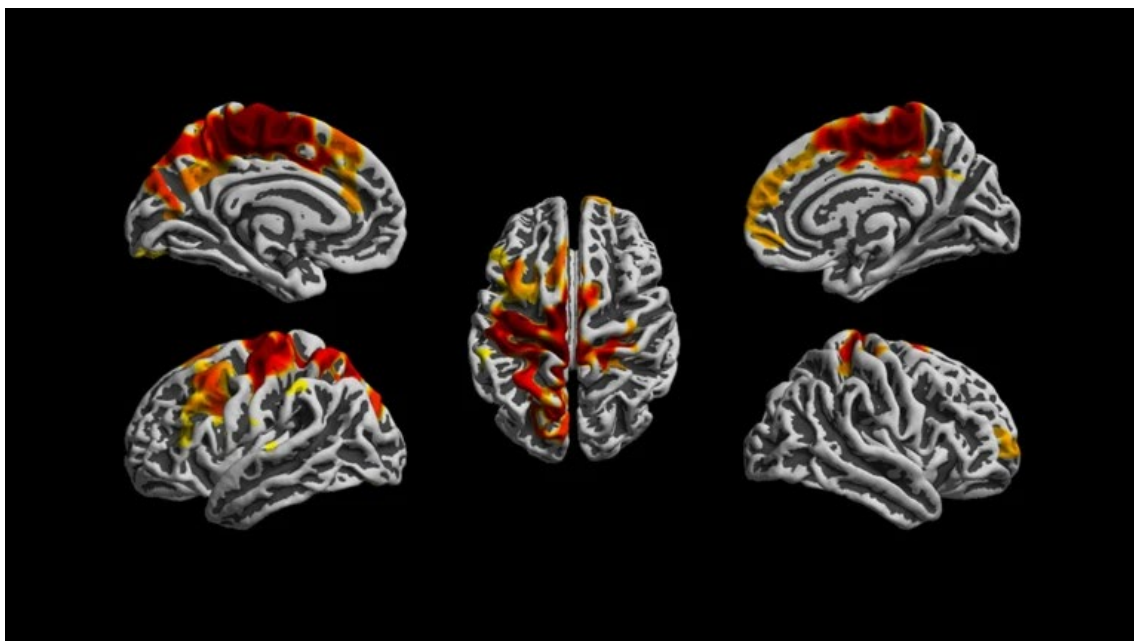
PROBLEMATIC PROTEINS

Tissues from the brains of children living in metropolitan areas in Mexico City showed features linked to Alzheimer's disease, including amyloid- β plaques (top two panels), neuronal phosphorylated tau protein (bottom left) tangles and frontal pyramidal immunoreactivity of the DNA-binding protein TDP-43 (bottom right).



©nature

Fuente: L. Calderón-Garcidueñas et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 3, 11568 (2021)/(CC-BY-4.0).



Los escáneres cerebrales muestran áreas de grosor cortical reducido (regiones coloreadas) en niños expuestos a niveles más altos de contaminación del tráfico durante su primer año de vida. Crédito: T. Beckwith et al./PLoS ONE (CC-BY-4.0)

Liam Drew. *Nature* 637, 536-538 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00053-y>

Cory-Slechta, D. A., Merrill, A. & Sobolewski, M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 63, 143–163 (2023).

Fiordelisi, A. et al. *Heart Fail. Rev.* 22, 337–347 (2017).

Cory-Slechta, D. A. & Sobolewski, M. *Nature Rev. Neurosci.* 24, 129–130 (2023).

Haghani, A., Morgan, T. E., Forman, H. J. & Finch, C. E. *J. Alzheimers Dis.* 76, 773–797 (2020).

Herting, M. M., Botterhorn, K. L. & Cotter, D. L. *Trends Neurosci.* 47, 593–607 (2024).

Livingston, G. et al. *Lancet* 396, 413–446 (2020).

Livingston, G. et al. *Lancet* 404, 572–628 (2024).

Firmas proteómicas plasmáticas del aislamiento social y la soledad asociadas con la morbilidad y la mortalidad

La biología subyacente a la conexión entre las relaciones sociales y la salud es en gran medida desconocida. **Chun Shen, Ruohan Zhang, Jintai Yu, Barbara J. Sahakian, Wei Cheng y Jianfeng Feng**, aprovechando los datos de 42 062 participantes a través de 2920 proteínas plasmáticas en el Biobanco del Reino Unido, caracterizaron las firmas proteómicas del aislamiento social y la soledad a través de un estudio de asociación de todo el proteoma y un análisis de la red de coexpresión de proteínas. Las proteínas vinculadas a estos constructos estuvieron implicadas en la inflamación, las respuestas antivirales y los sistemas del complemento. Más de la mitad de estas proteínas se vincularon prospectivamente con la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2, el accidente cerebrovascular y la mortalidad durante un seguimiento de 14 años. Además, el análisis de aleatorización mendeliana (MR) sugirió relaciones causales entre la soledad y cinco proteínas, con dos proteínas (ADM y ASGR1) respaldadas además por la colocalización. Estas proteínas identificadas por MR (GFRA1, ADM, FABP4, TNFRSF10A y ASGR1) exhibieron amplias asociaciones con otros biomarcadores sanguíneos, así como con volúmenes en regiones cerebrales involucradas en la interocepción y los procesos emocionales y sociales. Finalmente, las proteínas identificadas por MR mediaron parcialmente la relación entre la soledad y las enfermedades cardiovasculares, el accidente

cerebrovascular y la mortalidad. La exploración de la fisiología periférica a través de la cual las relaciones sociales influyen en la morbilidad y la mortalidad es oportuna y tiene implicaciones potenciales para la salud pública.

Las relaciones sociales son adaptativas y críticas para el bienestar y la supervivencia en las especies sociales. El aislamiento social y la soledad, caracterizados como reflejos de manifestaciones objetivas y subjetivas de relaciones sociales empobrecidas, se reconocen cada vez más como importantes preocupaciones públicas globales. La evidencia acumulada demuestra que tanto el aislamiento social como la soledad están vinculados a la morbilidad y la mortalidad, con efectos comparables a los de factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo y la obesidad. A pesar de estas asociaciones empíricas, los mecanismos subyacentes a través de los cuales las relaciones sociales afectan la salud siguen siendo elusivos.

Los estudios experimentales muestran que las interacciones sociales pueden alterar causalmente la fisiología animal, como el sistema nervioso simpático (SNS) y la actividad hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), la inflamación y las respuestas antivirales, e influir directamente en el riesgo de enfermedad. Estos patrones son paralelos a las observaciones en estudios correlacionales humanos. Las relaciones sociales adversas se han asociado con estilos de vida poco saludables, lo que potencialmente afecta a estas vías fisiológicas y, posteriormente, a la salud. En comparación con los moderadores conductuales que influyen indirectamente en la salud, existe un enfoque creciente en la comprensión de los procesos biológicos que median el vínculo entre las relaciones sociales y la salud, dada su relevancia para mejorar la predicción, la prevención y la intervención de enfermedades. Cabe destacar que las proteínas, como productos finales de la expresión genética, sirven como los principales componentes funcionales de los procesos biológicos y representan una fuente importante de dianas farmacológicas. Por lo tanto, comprender las asociaciones proteómicas del aislamiento social y la soledad se vuelve imperativo para desentrañar la biología que sustenta los efectos de las relaciones sociales en la salud. Un estudio informó que los niveles circulantes de factor neurotrófico derivado del cerebro estaban asociados con las relaciones sociales y mediaban parcialmente el efecto entre el apoyo social y el riesgo de demencia. Sin embargo, hasta ahora no se ha realizado ningún estudio integral de asociación de todo el proteoma (PWAS) del aislamiento social y la soledad.

En este nuevo estudio, aprovechando la proteómica de alto rendimiento a escala poblacional junto con datos fenotípicos profundos del Biobanco del Reino Unido, los autores se propusieron responder dos preguntas clave: (1) ¿Cuáles son los perfiles proteómicos asociados con el aislamiento social y la soledad? y (2) ¿Cómo contribuyen las alteraciones proteómicas a la relación entre el aislamiento social, la soledad y la salud? Para abordar la primera pregunta, inicialmente realizaron PWAS y análisis de red de coexpresión de proteínas para el aislamiento social y la soledad, respectivamente. Posteriormente, se examinaron las posibles relaciones causales de las proteínas y los módulos proteicos identificados con el aislamiento social y la soledad mediante aleatorización mendeliana bidireccional (MR) y análisis de colocalización. Para explorar la relación entre las proteínas identificadas por MR y las funciones físicas generales, investigaron sus asociaciones con otros biomarcadores sanguíneos. Sobre la base de la hipótesis del cerebro social y la creciente investigación sobre la neurobiología del aislamiento social y la soledad, relacionaron aún más estas proteínas con los volúmenes cerebrales. En cuanto a la segunda pregunta, profundizaron en las asociaciones prospectivas entre las proteínas vinculadas al aislamiento social y la soledad y la incidencia de morbilidad y mortalidad. En concreto, se centraron en cinco enfermedades con asociaciones bien documentadas con las relaciones sociales: enfermedades cardiovasculares (ECV), demencia, diabetes tipo 2 (DT2), depresión y accidente cerebrovascular. Por último, evaluaron el papel de las proteínas plasmáticas en la conexión entre las relaciones sociales y el riesgo de morbilidad y mortalidad en los análisis de mediación para los resultados del tiempo transcurrido hasta el evento.

Shen, C., Zhang, R., Yu, J. et al. Plasma proteomic signatures of social isolation and loneliness associated with morbidity and mortality. Nat Hum Behav (2025). <https://doi.org/10.1038/s41562-024-02078-1>

Memoria episódica y asociativa a partir de estructuras del hipocampo

Los circuitos hipocampales del cerebro permiten dos funciones cognitivas distintas: la construcción de mapas espaciales para la navegación y el almacenamiento de memorias episódicas secuenciales. Aunque ha habido avances en el modelado de representaciones espaciales en el hipocampo, carecemos de buenos modelos de su papel en la memoria episódica. **Sarthak Chandra, Sugandha Sharma, Rishidev Chaudhuri e Ila Fiete** presentan un modelo de red neocortical-entorinal-hipocampal que implementa una memoria asociativa general de alta capacidad, memoria espacial y memoria episódica. Al factorizar el almacenamiento de contenido a partir de la dinámica de generación de estados estables de corrección de errores, el circuito (al que llaman memoria heteroasociativa con andamiaje hipocampal vectorial (Vector-HaSH)) evita el precipicio de memoria de los modelos de memoria anteriores, y en su lugar exhibe un equilibrio elegante entre la cantidad de elementos almacenados y el detalle del recuerdo. Un andamiaje interno preestructurado basado en estados de celdas de cuadrícula es esencial para construir incluso la memoria episódica no espacial: permite la memorización de secuencias de alta capacidad al abstraer el problema de encadenamiento en uno de aprendizaje de transiciones de baja dimensión. Vector-HaSH reproduce varios experimentos hipocampales sobre mapeo espacial y representaciones basadas en contexto, y proporciona un modelo de circuito de los "palacios de la memoria" utilizados por los atletas de la memoria. Por lo tanto, este trabajo proporciona una comprensión unificada de los roles del hipocampo en el mapeo espacial y la memoria asociativa y episódica.

Chandra, S., Sharma, S., Chaudhuri, R. et al. Episodic and associative memory from spatial scaffolds in the hippocampus. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08392-y>

Astroцитos asociados al aprendizaje regulan la evocación de la memoria

Las manifestaciones físicas de la formación y evocación de la memoria son cuestiones fundamentales que siguen sin resolverse. A nivel celular, los conjuntos de neuronas llamados engramas se activan mediante eventos de aprendizaje y controlan la evocación de la memoria. Los astroцитos se encuentran muy cerca de las neuronas y participan en una variedad de actividades que apoyan la neurotransmisión y la plasticidad del circuito. Además, los astroцитos muestran una plasticidad dependiente de la experiencia, aunque sigue sin estar claro si conjuntos específicos de astroцитos participan en la evocación de la memoria. **Michael R. Williamson, Wookbong Kwon, Junsung Woo, Yeunjung Ko, Ehson Maleki, Kwanha Yu, Sanjana Murali, Debosmita Sardar y Benjamin Deneen** demostraron que los eventos de aprendizaje inducen la expresión de c-Fos en un subconjunto de astroцитos del hipocampo, y que esto posteriormente regula la función del circuito hipocampal en ratones. El etiquetado interseccional de conjuntos de astroцитos con c-Fos después de los eventos de aprendizaje muestra que están estrechamente afiliados con las neuronas del engrama, y la reactivación de estos conjuntos de astroцитos estimula la evocación de la memoria. A nivel molecular, los conjuntos de astroцитos asociados al aprendizaje (LAA) muestran una expresión elevada del factor nuclear I-A, y su eliminación selectiva de esta población suprime la evocación de la memoria. En conjunto, estos datos identifican a los conjuntos de LAA como una forma de plasticidad que es suficiente para provocar la evocación de la memoria e indican que los astroцитos son un componente activo del engrama.

Williamson, M.R., Kwon, W., Woo, J. et al. Learning-associated astrocyte ensembles regulate memory recall. Nature 637, 478–486 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08170-w>

Genes que influyen los circuitos cerebrales que regulan las conductas adaptativas

Un gen impulsa el desarrollo del centro emocional del cerebro y sus conexiones. Una estructura cerebral llamada amígdala y sus conexiones con otra región, la corteza prefrontal, dan forma a las experiencias y las interacciones sociales de las personas. El descubrimiento de un mecanismo molecular clave que controla el desarrollo de estas estructuras revela principios sobre cómo se forman los circuitos corticoamigdalares y muestra cómo esta conectividad podría alterarse en los trastornos neuropsiquiátricos.

Las neuronas excitadoras del palio ventrolateral (VLp) en el complejo claustramigdal y la corteza piriforme (PIR; que forma parte de la paleocorteza) forman conexiones recíprocas con la corteza prefrontal (CPF), integrando información cognitiva y sensorial que da lugar a conductas adaptativas. Las alteraciones en estos circuitos en la primera infancia están vinculadas a los trastornos neuropsiquiátricos, lo que destaca la importancia de comprender su desarrollo. **Navjot Kaur, Rothem Kovner, Forrest O. Gulden, Mihovil Pletikos, David Andrijevic, Tianjia Zhu, John Silbereis, Mikihiro Shibata y colegas** revelan que los factores de transcripción SOX4, SOX11 y TFAP2D tienen un papel fundamental en el desarrollo, la identidad y la conectividad de la corteza prefrontal de estas neuronas excitadoras. La ausencia de SOX4 y SOX11 en las neuronas excitadoras postmitóticas da como resultado una marcada reducción del tamaño del complejo amigdalino basolateral (BLC), claustrum (CLA) y PIR. Estos factores de transcripción controlan la formación de BLC a través de la regulación directa de la expresión de Tfap2d. Los análisis entre especies, incluidos los humanos, identificaron una expresión conservada de Tfap2d en las neuronas excitadoras en desarrollo de BLC, CLA, PIR y las áreas de transición asociadas de la corteza frontal, insular y temporal. Aunque la pérdida y la haploinsuficiencia de Tfap2d producen alteraciones similares en los comportamientos aprendidos de respuesta a amenazas, surgen diferencias en los fenotipos a diferentes dosis de Tfap2d, particularmente en términos de cambios observados en el tamaño de BLC y la conectividad BLC-CPF. Esto subraya la importancia de la dosificación de Tfap2d para orquestar cambios de desarrollo en la conectividad BLC-PFC y modificaciones de conducta que se asemejan a los síntomas de los trastornos neuropsiquiátricos. En conjunto, estos hallazgos revelan elementos clave de una red de regulación genética conservada que da forma al desarrollo y la función de neuronas excitatorias VLp cruciales y su conectividad PFC y ofrecen información sobre su evolución y alteraciones en los trastornos neuropsiquiátricos.

Kaur, N., Kovner, R., Gulden, F.O. et al. Specification of claustrum-amygdala and paleocortical neurons and circuits. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08361-5>.

El estado social altera la visión

Los animales suelen ser bombardeados con información visual y deben priorizar características visuales específicas en función de sus necesidades actuales. Los circuitos neuronales que detectan y transmiten características visuales han sido bien estudiados. Se sabe mucho menos sobre cómo un animal ajusta su atención visual a medida que cambian sus objetivos o las condiciones ambientales. Durante los comportamientos sociales, las moscas necesitan centrarse en las moscas cercanas. **Catherine E. Schretter, Tom Hindmarsh Sten, Nathan Klapoetke, Mei Shao, Aljoscha Nern y colegas** estudiaron cómo se altera el flujo de información visual cuando las hembras de *Drosophila* entran en un estado agresivo. A partir del conectoma, identificaron tres motivos de circuitos dependientes del estado que pueden modificar la respuesta de una hembra agresiva a objetos visuales del tamaño de una mosca: convergencia de entradas excitatorias de neuronas que transmiten características visuales seleccionadas y estado interno; desinhibición dendrítica de detectores de características visuales seleccionadas; y un interruptor que alterna entre dos detectores de características visuales. Utilizando herramientas genéticas específicas de cada tipo de célula, junto con análisis conductuales y neurofisiológicos, demostraron que cada uno de estos motivos de circuitos se utiliza durante la agresión femenina. Revelaron que las características de este mismo interruptor operan en la *Drosophila* macho durante la búsqueda de cortejo, lo que sugiere que comportamientos sociales dispares pueden compartir mecanismos de circuitos. Este estudio proporciona un ejemplo convincente del uso del conectoma para inferir mecanismos de circuitos que subyacen al procesamiento dinámico de señales sensoriales.

Schretter, C.E., Hindmarsh Sten, T., Klapoetke, N. et al. Social state alters vision using three circuit mechanisms in Drosophila. Nature 637, 646–653 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08255-6>

Código neuronal del estrés para controlar la anhedonia

La anhedonia, la disminución del impulso a buscar, valorar y aprender sobre las recompensas, es una característica central del trastorno depresivo mayor. Los fundamentos neuronales de la anhedonia y cómo este estado emocional impulsa el comportamiento siguen sin estar claros. **Frances Xia, Valeria Fascianelli, Nina Vishwakarma, Frances Grace Ghinger, Andrew Kwon, Mark M. Gergues, Lahin K. Lalani, Stefano Fusi y Mazen A. Kheirbek** investigaron el código neuronal de la anhedonia aprovechando el hecho de que cuando los ratones están expuestos al estrés social traumático, los animales susceptibles se vuelven socialmente retraídos y anhedónicos, mientras que otros permanecen resilientes. Al realizar electrofisiología de alta densidad para registrar los patrones de actividad neuronal en la amígdala basolateral (BLA) y la CA1 ventral (vCA1), identificaron firmas neuronales de susceptibilidad y resiliencia. Cuando los ratones buscaron recompensas activamente, la actividad de la BLA en ratones resilientes mostró una discriminación robusta entre las opciones de recompensa. Por el contrario, los ratones susceptibles exhibieron una firma similar a la rumia, en la que las neuronas de la BLA codificaron la intención de cambiar o permanecer en una recompensa elegida previamente. La manipulación de las entradas de vCA1 a la BLA en ratones susceptibles rescató la dinámica neuronal disfuncional, amplificó la dinámica asociada con la resiliencia y revirtió el comportamiento anhedónico. Finalmente, cuando los animales estaban en reposo, la actividad espontánea de la BLA de los ratones susceptibles mostró un mayor número de estados neuronales poblacionales distintos. Esta actividad espontánea permitió decodificar la identidad del grupo e inferir si un ratón tenía un historial de estrés mejor que los resultados conductuales solos. Este trabajo revela dinámicas neuronales a nivel poblacional que explican las diferencias individuales en las respuestas al estrés traumático y sugiere que la modulación de las entradas de vCA1-BLA puede mejorar la resiliencia al regular estas dinámicas.

Xia, F., Fascianelli, V., Vishwakarma, N. et al. Understanding the neural code of stress to control anhedonia. Nature 637, 654–662 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08241-y>

Código neuronal combinatorio para la memoria motora a largo plazo

El repertorio de habilidades motoras se puede retener de forma estable durante largos períodos, pero el mecanismo neuronal que subyace al almacenamiento estable de la memoria sigue siendo poco conocido. Además, se desconoce cómo se mantienen las memorias motoras existentes a medida que se adquieren continuamente nuevas habilidades motoras. **Jae-Hyun Kim, Kayvon Daie y Nuo Li** rastrearon la representación neuronal de las acciones aprendidas a lo largo de una parte significativa de la vida de un ratón y demostraron que las acciones aprendidas se retienen de forma estable en combinación con el contexto, lo que protege las memorias existentes del borrado durante el nuevo aprendizaje motor. Establecieron un paradigma de aprendizaje continuo en el que los ratones aprendieron a lamer direccionalmente en diferentes contextos de tareas mientras rastreaban la actividad de la corteza motora durante hasta seis meses utilizando imágenes de dos fotones. Dentro del mismo contexto de tarea, la actividad que impulsaba el lamido direccional era estable a lo largo del tiempo con poca desviación representacional. Al aprender nuevos contextos de tarea, surgía una nueva actividad preparatoria para impulsar las mismas acciones de lamido. El aprendizaje creaba nuevos recuerdos motores paralelos en lugar de modificar las representaciones existentes. Volver a aprender a realizar las mismas acciones en el contexto de tarea anterior reactivaba la actividad preparatoria anterior, incluso meses después. El aprendizaje continuo de nuevos contextos de tarea seguía creando nuevos patrones de actividad preparatoria. Los recuerdos específicos del contexto pueden proporcionar una solución para el almacenamiento estable de la memoria a lo largo del aprendizaje continuo.

Kim, JH., Daie, K. & Li, N. A combinatorial neural code for long-term motor memory. Nature 637, 663–672 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08193-3>

Dinámica molecular y celular del neocórtex humano en desarrollo

El desarrollo del neocórtex humano es altamente dinámico e involucra trayectorias celulares complejas controladas por la regulación genética. **Li Wang, Cheng Wang, Juan A. Moriano, Songcang Chen, Guolong Zuo, Arantxa Cebrián-Silla y colegas** recopilaron datos pareados de accesibilidad de cromatina de núcleo único y transcriptoma de 38 muestras neocorticales humanas que abarcan tanto la corteza prefrontal como la corteza visual primaria. Estas muestras abarcan cinco etapas principales del desarrollo, que van desde el primer trimestre hasta la adolescencia. En paralelo, realizaron un análisis transcriptómico espacial en un subconjunto de las muestras para ilustrar la organización espacial y la comunicación intercelular. Este atlas permite catalogar redes reguladoras de genes específicas de tipo celular, edad y área que subyacen a la diferenciación neuronal. Además, combinando el perfil de células individuales, la purificación de progenitores y los experimentos de rastreo de linaje, clarifica las complejas relaciones de linaje entre los subtipos de progenitores durante la transición de neurogénesis a gliogénesis. Los autores identificaron un subtipo de progenitor intermedio tripotencial (células progenitoras intermedias tripotenciales [Tri-IPC]), que es responsable de la producción local de neuronas GABAérgicas, células precursoras de oligodendrocitos y astrocitos. Cabe destacar que la mayoría de las células de glioblastoma se parecen a las Tri-IPC a nivel transcriptómico, lo que sugiere que las células cancerosas secuestran los procesos de desarrollo para mejorar el crecimiento y la heterogeneidad. Además, al integrar los datos de nuestro atlas con los datos de estudios de asociación de todo el genoma a gran escala, crearon un mapa de riesgo de enfermedad que destaca el riesgo enriquecido asociado con el trastorno del espectro autista en las neuronas intratelencefálicas del segundo trimestre.

Wang, L., Wang, C., Moriano, J.A. et al. *Molecular and cellular dynamics of the developing human neocortex*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08351-7>

Bordes táctiles y movimiento a través de la microestimulación de la corteza somatosensorial humana

La estimulación cerebral dirigida es un enfoque prometedor para restaurar el sentido del tacto en personas con manos protésicas. Sin embargo, los protocolos actuales no logran imitar la riqueza natural de información sobre los objetos. **Valle et al** desarrollaron y evaluaron en personas con lesión de la médula espinal algunos enfoques de microestimulación intracortical capaces de brindar percepciones somatosensoriales enriquecidas similares a las evocadas en el tacto natural, incluidas las sensaciones de bordes, curvas convexas y cóncavas y movimiento. La estimulación espaciotemporal apropiada tiene el potencial de evocar experiencias somatosensoriales complejas.

La microestimulación intracortical (ICMS) de la corteza somatosensorial evoca sensaciones táctiles cuyas propiedades pueden manipularse sistemáticamente mediante la variación de los parámetros de estimulación. Sin embargo, actualmente la ICMS proporciona un sentido del tacto imperfecto, lo que limita la destreza manual y la experiencia táctil. Aprovechando el conocimiento de cómo se codifican las características táctiles en la corteza somatosensorial primaria (S1), los autores investigaron a las personas con parálisis sobre la geometría local y el movimiento aparente de los objetos en su piel. Simultáneamente, aplicaron ICMS a través de electrodos con campos proyectados (PF) con patrones espaciales, lo que evoca sensaciones de bordes. Luego, crearon PF complejos que codifican formas táctiles arbitrarias y patrones de hendiduras en la piel. Al aplicar ICMS con patrones espaciotemporales, evocaron la sensación de movimiento a lo largo de la piel, cuya velocidad y dirección se podían controlar. De este modo, mejoraron la experiencia táctil de las personas y el uso de manos biónicas controladas por el cerebro.

Giacomo Valle et al. *Tactile edges and motion via patterned microstimulation of the human somatosensory cortex*. *Science*, 16 Jan 2025, Vol 387, Issue 6731, pp. 315-322.

DOI: [10.1126/science.adq5978](https://doi.org/10.1126/science.adq5978)

Simulación de 500 millones de años de evolución

Más de tres mil millones de años de evolución han producido una imagen de la biología codificada en el espacio de las proteínas naturales. **Thomas Hayes y colegas** demuestran que los modelos de lenguaje entrenados a escala con datos evolutivos pueden generar proteínas funcionales que están muy alejadas de las proteínas conocidas. Los autores presentan ESM3, un modelo de lenguaje generativo multimodal de vanguardia que razona sobre la secuencia, la estructura y la función de las proteínas. ESM3 puede seguir indicaciones complejas combinando sus modalidades y es altamente sensible al alineamiento para mejorar su fidelidad. Han incitado a ESM3 a generar proteínas fluorescentes. Entre las generaciones que sintetizaron, encontraron una proteína fluorescente brillante a una gran distancia (58% de identidad de secuencia) de las proteínas fluorescentes conocidas, lo que estiman que es equivalente a simular quinientos millones de años de evolución.

Thomas Hayes et al. Simulating 500 million years of evolution with a language model. Science, 16 Jan 2025. DOI: [10.1126/science.ads0018](https://doi.org/10.1126/science.ads0018)

Una historia de múltiples eventos de introgresión de denisovanos en humanos modernos

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

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

Proteínas diseñadas de novo neutralizan las toxinas letales del veneno de serpiente

El envenenamiento por mordedura de serpiente sigue siendo una enfermedad tropical devastadora y desatendida, que se cobra más de 100 000 vidas al año y causando complicaciones graves y discapacidades duraderas para muchas más. Las toxinas de tres dedos (3FTx) son componentes altamente tóxicos de los venenos de serpientes elápidas que pueden causar diversas patologías, incluyendo daño tisular grave e inhibición de los receptores nicotínicos de acetilcolina, resultando en neurotoxicidad potencialmente mortal. En la actualidad, los únicos tratamientos disponibles para las mordeduras de serpiente consisten en anticuerpos policlonales derivados del plasma de animales inmunizados, que tienen un alto coste y una eficacia limitada contra las 3FTx. **Susana Vázquez Torres, Melisa Benard Valle, Stephen P. Mackessy, Stefanie K. Menzies y colegas** utilizaron métodos de aprendizaje profundo para diseñar de novo proteínas para unirse a α -neurotoxinas y citotoxinas de cadena corta y cadena larga de la familia 3FTx. Con una selección experimental limitada, obtuvieron diseños de proteínas con notable estabilidad térmica, alta afinidad de unión y concordancia cercana al nivel atómico con los modelos computacionales. Las proteínas diseñadas neutralizaron eficazmente las tres subfamilias 3FTx *in vitro* y protegieron a los ratones de un desafío letal con neurotoxinas. Estas proteínas neutralizantes de toxinas, potentes, estables y de fácil fabricación, podrían proporcionar la base para terapias antiveneno de próxima generación más seguras, rentables y

ampliamente accesibles. Más allá de las mordeduras de serpiente, estos resultados destacan cómo el diseño computacional podría ayudar a democratizar el descubrimiento terapéutico, en particular en entornos con recursos limitados, al reducir sustancialmente los costes y los requisitos de recursos para el desarrollo de terapias para enfermedades tropicales desatendidas.

Vázquez Torres, S., Benard Valle, M., Mackessy, S.P. et al. *De novo designed proteins neutralize lethal snake venom toxins*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08393-x>

Serpiente devoradora de huevos de Gans que traga presas cinco veces más grandes que su cabeza

La piel superelástica le da a la serpiente devoradora de huevos de Gans la relación entre tamaño de boca y cabeza más amplia de cualquier animal conocido. Esta serpiente delgada de un metro de largo nativa de África occidental, puede tragar presas casi cuatro o cinco veces más anchas que su cabeza. Su secreto es la piel superelástica del cuello, 90% más elástica que la piel del resto de su cuerpo, informan los investigadores en el *Journal of Experimental Biology*. Para realizar el hallazgo, los científicos recolectaron bucles de piel de una amplia variedad de serpientes, desde serpientes de boca ancha como las boas constrictoras hasta especies de boca más pequeña como las serpientes de tubo americanas, en varios puntos a lo largo de sus cuerpos. Luego midieron la fuerza necesaria para hacer que el tejido se estire y se rompa.

La piel de la cabeza y el cuello de la serpiente devoradora de huevos de Gans (*Dasypeltis gansi*) puede estirarse hasta tres veces más que la piel de las especies de boca más pequeña antes de partirse. Eso le permite a los reptiles engullir huevos de codornices, pinzones y gallinas de un solo bocado.

Las serpientes enormes como las boas constrictoras y las anacondas verdes son conocidas por sus bocas grandes: pueden usar sus 100 o más dientes para enganchar a un animal mientras lo tragan entero. Lo que hace que la serpiente de Gans sea única es que, a pesar de no tener dientes y tener una cabeza de solo 1 centímetro de ancho, puede estirar la piel de la cabeza y el cuello lo suficiente como para engullir presas de gran tamaño. Esto le permite tener la relación entre tamaño de boca y cabeza más amplia de cualquier animal.

Sahas Mehra. *Science*, 17 Jan 2025. doi: [10.1126/science.zx1yh3d](https://doi.org/10.1126/science.zx1yh3d)

Cultura similar y ancestros diferentes en una comunidad austríaca

Dos comunidades del siglo VIII cercanas a Viena compartían cultura pero no ancestros. Un análisis interdisciplinario del ADN antiguo obtenido de 722 individuos que vivieron en la región durante el período Avar (entre aproximadamente el 650 y el 800 d. C.) muestra que dos comunidades vecinas tenían ancestros genéticos sorprendentemente diferentes. Dos árboles genealógicos que comprenden seis generaciones y unos 500 individuos relacionados revelan que diferentes redes matrimoniales mantenían a estas comunidades genéticamente distintas a pesar de su cultura compartida.

El estudio del pasado puede ayudar a los investigadores a comprender los procesos en las sociedades humanas y sus consecuencias durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, los científicos pueden investigar el impacto social, cultural y biológico a largo plazo de las grandes migraciones de larga distancia. El análisis del ADN antiguo, combinado con métodos arqueológicos e históricos, puede mostrar las relaciones entre la mezcla genética (en la que las personas de dos poblaciones genéticamente distintas producen descendencia juntas), la difusión de prácticas culturales y el desarrollo de una identidad étnica compartida. El pueblo Avar ofrece un excelente ejemplo. Los ávaros migraron desde el este de Asia central al este de Europa central a mediados del siglo VI d. C. y gobernaron la región alrededor del río Danubio medio hasta aproximadamente el año 800 d. C. Dejaron un rico legado de restos óseos y otros materiales arqueológicos en casi 100 000 tumbas que, junto con evidencia genética e informes escritos de pueblos vecinos, proporciona un caso único para investigar el desarrollo de las comunidades después de un cambio demográfico abrupto.

Podemos entender los procesos a nivel comunitario analizando la información genética de todos los individuos enterrados en grandes cementerios que han sido excavados completamente. **Ke Wang, Bendeguz Tobias, Doris Pany-Kucera, Margit Berner, Sabine Eggers, Guido Alberto Gneccchi-Ruscione, Denisa Zlámálová, Joscha Gretzinger, Pavlína Ingrová, Adam B. Rohrlach, Jonathan Tuke y colegas** se centraron principalmente en dos grandes cementerios en la periferia del área de asentamiento del período tardío ávaro (650-800 d. C.) en la cuenca de Viena: Mödling, que comprende 485 tumbas, y Leobersdorf, que incluye 155. En total, investigaron los restos óseos de 722 individuos. Un equipo de arqueogenetistas, arqueólogos, historiadores y antropólogos colaboraron aportando datos de sus respectivas disciplinas y diseñaron métodos para permitir el análisis conjunto de estas diversas líneas de evidencia.

De manera inesperada, descubrieron que los dos sitios vecinos contemporáneos con un trasfondo cultural y prácticas sociales compartidos tenían ancestros muy distintos. Los ancestros de los individuos enterrados en Mödling eran casi exclusivamente similares a los de los europeos actuales, mostrando evidencia de ascendencia del noreste de Europa y del Mediterráneo, mientras que los enterrados en Leobersdorf mostraban un promedio de 71.5% de ascendencia del este de Asia que se mantuvo a lo largo de seis generaciones. La mayoría de los individuos enterrados en cada sitio estaban relacionados entre sí, por lo que los autores reconstruyeron grandes árboles genealógicos, incluido uno con 356 individuos de Mödling. A partir de estas reconstrucciones, surgió que las comunidades tenían prácticas de parentesco similares. Se evitaron las uniones entre parientes consanguíneos y estaban presentes las uniones de levirato (es decir, entre la viuda de un hombre fallecido y su hermano). La patrilocalidad era la norma: las parejas femeninas provenían casi exclusivamente de fuera de las comunidades y se establecían con el compañero masculino. La elección de parejas reproductivas con ascendencia similar parece haber sido una elección cultural deliberada que permitió que se mantuvieran las diferencias genéticas entre las comunidades. Aunque sólo encontraron una relación limitada entre los sitios, sí observaron conexiones genealógicas entre Leobersdorf y otros sitios distantes en el corazón de Avar, donde los individuos también eran de ascendencia predominantemente asiática oriental.

Al evaluar los diferentes ritmos de adaptación histórica entre una población anterior y los inmigrantes, es importante combinar evidencia genética, arqueológica e histórica. La mezcla genética, la asimilación cultural y la integración étnica no necesariamente progresan al mismo ritmo. La mezcla no ocurre al azar, sino que depende de patrones culturales de reproducción.

No podemos generalizar sobre la base de las comunidades encontradas en los dos sitios vecinos: otros sitios del período Avar muestran patrones distintos de mezcla y prácticas reproductivas entre poblaciones locales e inmigrantes, lo que enfatiza la naturaleza compleja de las interacciones biológicas, culturales y étnicas.

Para obtener una imagen más completa, será necesario estudiar exhaustivamente muchos otros cementerios para evaluar si una barrera genética, como la observada entre los dos sitios austríacos, también existía en otras áreas asociadas a los ávaros. También se deberían examinar los cementerios de otros períodos y regiones para mejorar aún más la comprensión del desarrollo de dichas barreras y la reacción de las sociedades a las migraciones en general. **Zuzana Hofmanová**, del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva, en Leipzig, Alemania, y **Walter Pohl**, de la Academia Austriaca de Ciencias, en Viena, Austria, son partidarios de explorar qué sucedió con las personas con ascendencia del este de Asia en Europa central durante el siglo IX, después del fin del gobierno ávaro, y cómo esta ascendencia se volvió indetectable en el acervo genético regional.

Wang, K., Tobias, B., Pany-Kucera, D. et al. Ancient DNA reveals reproductive barrier despite shared Avar-period culture. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08418-5>

Las mujeres fueron el centro de las redes sociales en la Gran Bretaña de la Edad del Hierro y el mundo Celta

La evidencia de ADN de hace 2000 años revela que las mujeres en la sociedad celta permanecían en sus comunidades ancestrales después del matrimonio, mientras que los hombres eran móviles, y que la costa sur de Gran Bretaña era un foco de intercambio cultural.

Las prácticas matrimoniales, en particular las que definen dónde viven (y mueren) los cónyuges después del matrimonio, son fundamentales para las sociedades humanas. Estos patrones dan forma a las percepciones de la familia, la tribu y el clan, influyen en la pertenencia a la comunidad y regulan la propiedad de la tierra. Los antropólogos han estudiado durante mucho tiempo estas prácticas en todo el mundo, y han descubierto que la patrilocalidad (en la que una mujer casada se muda a la comunidad de su pareja masculina) es la más común. Sin embargo, sigue sin saberse cuán profundamente arraigados están estos sistemas en las sociedades humanas y cómo podrían haber cambiado a lo largo del tiempo, en particular durante los períodos prehistóricos. Las costumbres sociales pasadas a menudo se olvidan o se registran marginalmente en las fuentes escritas. En un artículo publicado en *Nature*, **Cassidy et al** analizan los genomas de unos 50 individuos enterrados en el cementerio de la Edad de Hierro de Winterborne Kingston, en Dorset, en el sur de Gran Bretaña, y desvelan una historia olvidada desde hace mucho tiempo.

Los autores encontraron pruebas convincentes de una sociedad matrilocal, en la que las mujeres permanecían en sus comunidades ancestrales después del matrimonio y los hombres migraban hacia ellas. El análisis genético mostró que la mayoría de los individuos enterrados en el cementerio, que está asociado con una tribu celta llamada los Durotriges, estaban relacionados a través de la línea materna. Encontraron pruebas similares en otros cementerios y culturas de toda Gran Bretaña que datan de la Edad de Hierro, una era que abarcó aproximadamente el 800 a. C. hasta el 50 d. C. Esto demuestra que la matrilocalidad estaba muy extendida en toda la isla y se practicó durante siglos.

A continuación, Cassidy y sus colegas describen un retrato de la vida en la Gran Bretaña celta. Las comunidades seguían siendo geográficamente distintas: las conexiones genéticas entre sitios distantes muestran que, mientras que los hombres se movían con frecuencia entre grupos, los lazos locales que mantenían las mujeres menos móviles seguían siendo fuertes. El estudio también descubre migraciones no detectadas previamente durante la Edad del Hierro tardía a través del Canal de la Mancha, el cuerpo de agua que separa Gran Bretaña de la Europa continental. Este movimiento podría haber influido en la difusión de lenguas y culturas.

En los últimos cinco años, los estudios de ADN antiguo que implican el análisis exhaustivo de cementerios antiguos están permitiendo a los investigadores identificar y reconstruir la estructura de parentesco biológico en estas comunidades. Aunque el parentesco no necesariamente coincide con el parentesco social, a menudo se correlaciona con él. Los investigadores a veces pueden reconstruir genealogías o redes de parientes biológicos cercanos y lejanos, lo que proporciona una poderosa fuente de información sobre cómo se organizaban las sociedades antiguas. Hasta ahora, la mayoría de las comunidades descritas en estudios de genómica antigua a lo largo de períodos de tiempo y regiones en Europa han sido patrilocales.

Los individuos enterrados en el cementerio de Winterborne Kingston abarcaron un período de tiempo central de alrededor de 100 a. C. a 100 d. C., y tres cuartas partes de ellos estaban relacionados biológicamente. Al desenredar la compleja red de parentesco, los autores identifican un sorprendente predominio de un linaje genético heredado exclusivamente a través de la línea materna, es decir, a través del ADN mitocondrial, que solo transmiten las madres.

El ADN mitocondrial es una porción del genoma que no se encuentra en el núcleo del óvulo fecundado, donde se fusionan el material genético materno y paterno, sino que se encuentra en las mitocondrias, situadas en el citoplasma del óvulo, que se convierte en la primera célula de la descendencia. Por lo tanto, solo se transmite el ADN mitocondrial materno. De manera similar, el cromosoma Y, que se encuentra en los individuos masculinos, se transmite solo de padre a hijo. Por lo tanto, estas dos

porciones del genoma se pueden utilizar para rastrear las genealogías materna y paterna de cualquier individuo. Los diferentes linajes en los que el ADN mitocondrial y el cromosoma Y se diversifican a lo largo de las poblaciones humanas se denominan haplogrupos. Cuando dos individuos comparten el mismo haplogrupo, los genetistas pueden determinar que tenían un antepasado materno o paterno común e incluso pueden estimar aproximadamente en qué momento del pasado vivió ese antepasado. Cassidy y sus colegas descubrieron que más de dos tercios de los individuos de Winterborne Kingston descienden de un único linaje materno, un raro haplogrupo mitocondrial llamado U5b1, que no se había observado antes en muestras de ADN antiguo. Esto significa que todos los individuos portadores de este linaje derivaban de un antepasado femenino común que vivió como máximo unos pocos siglos antes que los individuos enterrados.

Por el contrario, la diversidad del cromosoma Y de los hombres del cementerio era muy alta, lo que sugiere que a menudo provenían de diferentes comunidades. Al aplicar métodos avanzados de genética de poblaciones probados con simulaciones a escala fina, Cassidy y sus colegas proporcionan evidencias convincentes de que la comunidad de Winterborne Kingston practicó la matrilocidad durante unos pocos siglos. Al investigar este patrón más a fondo, los autores utilizaron datos genómicos antiguos existentes para realizar un análisis en profundidad de los linajes maternos y paternos en muchos cementerios de toda Europa, que abarcan desde el período Neolítico hasta la Edad del Hierro. Sorprendentemente, encontraron varios cementerios de la Edad del Hierro de Gran Bretaña con patrones similares a los de Winterborne Kingston. Esto significa que la matrilocidad no era una característica exclusiva de esta comunidad, de las poblaciones del sur de Gran Bretaña o de la tribu Durotriges, sino que estaba muy extendida en la sociedad celta británica.

Dado que varios factores sociales pueden influir en la matrilocidad, esta dinámica no siempre equivale al empoderamiento de las mujeres, pero a menudo se correlaciona con un papel central de las mujeres en el mantenimiento de las redes familiares o sociales y en la determinación de quién hereda la tierra. La evidencia arqueológica respalda la idea de que las mujeres en esta sociedad tenían papeles importantes. Las tumbas de mujeres en los cementerios asociados con la tribu Durotriges a menudo contienen artefactos de alto estatus, lo que sugiere la importancia social de estas mujeres. Esto se hace eco de las fuentes escritas del período romano que describen a las mujeres celtas como figuras empoderadas, entre ellas Boudica, la famosa reina guerrera, y Cartimandua, una líder tribal. Aunque los escritores romanos a menudo exotizaron estas sociedades, la evidencia genética mostrada por Cassidy y sus colegas valida algunas de sus afirmaciones sobre el papel especial que tenían las mujeres en la Gran Bretaña celta.

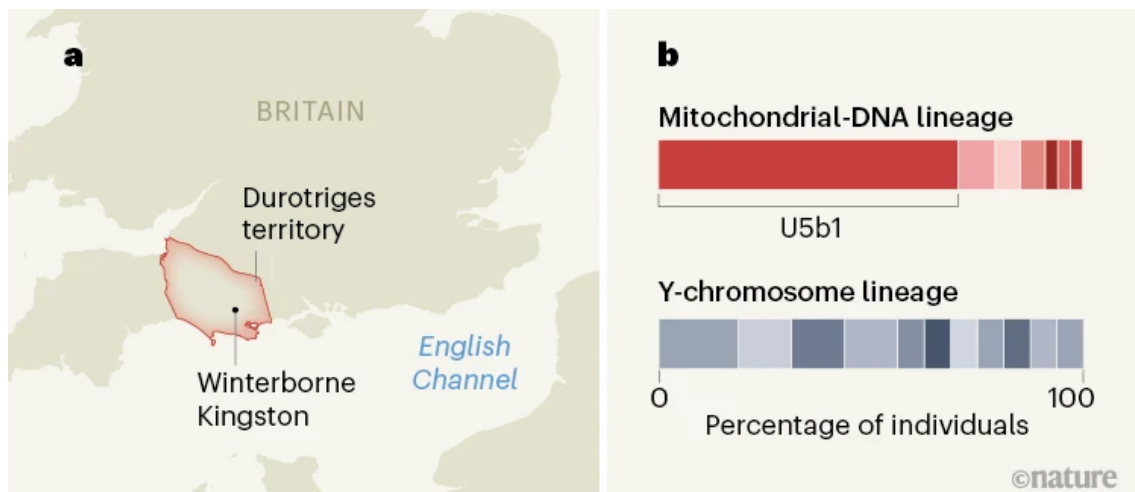
El análisis en profundidad de Cassidy y sus colegas reveló otra capa de complejidad: el sur de Gran Bretaña, en particular a lo largo de la costa del Canal de la Mancha, era un punto de acceso para el intercambio cultural y genético con la Europa continental. Al comparar el ADN de individuos de toda Gran Bretaña y Europa, los investigadores demostraron que esta región costera experimentó repetidas oleadas de migración desde el continente. Refinando los hallazgos anteriores, los autores descubrieron que estas afluencias fueron especialmente pronunciadas durante la Edad del Bronce Temprana y Media (la Edad del Bronce en Gran Bretaña abarcó desde el 2500 al 800 a. C.). Sorprendentemente, también identificaron una afluencia continental no observada anteriormente que ocurrió durante la Edad del Hierro Tardía. Los Durotriges eran parte de esta red dinámica, con evidencia de conexiones transcanales en prácticas funerarias, diseños de asentamientos y cultura material. Esta afluencia de personas e ideas no afectó a toda Gran Bretaña por igual. En comparación con el sur de Gran Bretaña, regiones como Escocia, Gales y el norte de Inglaterra mantuvieron una continuidad genética mucho más fuerte con sus poblaciones de la Edad del Bronce Temprana y parecen haber sido más insulares que el "núcleo del canal" del sur. Esta región se convirtió en un crisol de influencias, lo que se refleja en la mayor diversidad de objetos materiales asociados a la cultura de la zona. Los autores especulan que los pueblos que llegaron a finales de la Edad del Hierro podrían haber introducido sus lenguas, lo que es posterior a la hipótesis actual de que las lenguas celtas llegaron al sur de Gran Bretaña exclusivamente durante la Edad del Bronce.

Cassidy y sus colegas presentan una narrativa convincente de la Gran Bretaña de la Edad de Hierro como una sociedad moldeada por tradiciones matrilocales e intercambios entre ambos lados del Canal

que afectaron al sur y al norte de manera diferente. Estos hallazgos desafían la suposición de que las sociedades europeas prehistóricas han sido consistentemente patrilocales. También destacan el papel central de las mujeres en el mantenimiento de las redes sociales, y tal vez la propiedad de la tierra, en estas comunidades.

Los estudios genómicos actualizados sobre los cementerios de la Edad de Hierro en regiones de Eurasia occidental, distintas de Gran Bretaña, son limitados. Un hallazgo realizado en el sur de Alemania de un par de individuos de la élite celta, un sobrino y su tío materno, proporciona un indicio de un posible sistema de descendencia matrilocal.

El trabajo de los autores muestra la cantidad de información que se puede obtener a través de análisis genómicos de individuos en un solo cementerio. Estudios futuros que incluyan más sitios arqueológicos podrían permitir a los científicos reconstruir genealogías completas, ayudándolos a responder preguntas sobre prácticas sociales que Cassidy y sus colegas han abierto. ¿De dónde venían los hombres que se casaron con estas mujeres locales? ¿Con qué frecuencia eran enterrados en la comunidad de su cónyuge (una práctica que no se observa comúnmente en las sociedades matrilocales modernas)? El próximo desafío es integrar las inferencias realizadas a partir de análisis genéticos con evidencia cultural. Correlacionar las similitudes genéticas con la cultura material y las prácticas funerarias permitirá a los científicos dilucidar las interacciones entre la biología y la cultura involucradas en la formación y el desarrollo de las sociedades antiguas y modernas.



Las mujeres fueron el pilar de las comunidades celtas. Cassidy et al analizaron el ADN de 55 individuos enterrados en Winterborne Kingston, un lugar de enterramiento de la Edad de Hierro que data del 100 a. C. al 100 d. C. El lugar está asociado con los Durotriges, una tribu celta del sur de Gran Bretaña. Los autores encontraron evidencia convincente de matrilocidad, una práctica social en la que una mujer permanece en su comunidad ancestral después del matrimonio. Los autores rastrearon la ascendencia materna y paterna analizando porciones de ADN heredadas solo de la madre (ADN encontrado en orgánulos llamados mitocondrias) y solo del padre (ADN en el cromosoma Y). Sorprendentemente, la mayoría de los individuos relacionados en Winterborne Kingston descendían de un solo linaje materno, denominado U5b1. Por el contrario, la diversidad del cromosoma Y era alta, lo que indica que los hombres viajaban desde otras comunidades mientras que las mujeres se quedaban locales. Los autores observaron un patrón similar en los sitios de la Edad de Hierro en toda Gran Bretaña.

Guido Alberto Gnecci-Ruscone. *Nature*, 14 Jan 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04214-3>.

Cassidy, L. M. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08409-6> (2025).

Meta AI crea un traductor de voz que funciona en docenas de idiomas

El sistema de aprendizaje automático puede procesar palabras habladas en 101 idiomas y producir traducciones sintetizadas por voz en 36 idiomas de destino.

El sueño del pez de Babel (el animal traductor imaginado por la clásica franquicia de ciencia ficción La Guía del Autoestopista Galáctico) podría estar un poco más cerca de hacerse realidad. Los investigadores del gigante tecnológico Meta han creado un sistema de aprendizaje automático que traduce casi instantáneamente el habla en 101 idiomas a palabras pronunciadas por un sintetizador de voz en cualquiera de los 36 idiomas de destino.

El sistema *Massively Multilingual and Multimodal Machine Translation* (SEAMLESSM4T) también puede traducir voz a texto, texto a voz y texto a texto.

Meta, que tiene su sede en Menlo Park, California, y gestiona sitios de redes sociales como Facebook, WhatsApp e Instagram, dice que está poniendo a disposición de otros investigadores que quieran desarrollar SEAMLESSM4T en código abierto, tras el éxito de la publicación de su modelo de lenguaje grande LLaMA para desarrolladores de todo el mundo.

La traducción automática ha avanzado enormemente en las últimas décadas, en gran parte gracias a la introducción de redes neuronales que se entrenan con grandes conjuntos de datos. Los datos de entrenamiento abundan para los principales idiomas, especialmente el inglés, pero son notoriamente escasos para muchos otros idiomas. Esa desigualdad ha limitado la variedad de idiomas que se puede entrenar a las máquinas para traducir. "Esto afecta a todos los idiomas que aparecen con poca frecuencia en Internet", escribe Allison Koenecke, científica informática de la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York.

El equipo de Meta se basó en su trabajo previo sobre traducción de voz a voz, así como en un proyecto llamado *No Language Left Behind*, cuyo objetivo era proporcionar traducción de texto a texto para unos 200 idiomas. A través de la experiencia, los investigadores de Meta y de otros lugares han descubierto que hacer que los sistemas de traducción sean multilingües puede mejorar su rendimiento incluso al traducir idiomas con datos de entrenamiento limitados; no está claro por qué sucede esto.

El equipo recopiló millones de horas de archivos de audio de discursos, junto con traducciones generadas por humanos de ese discurso, de Internet y otras fuentes, como los archivos de las Naciones Unidas. Los autores también recopilaron transcripciones de algunos de esos discursos. El equipo también utilizó datos fiables para entrenar al modelo para identificar dos piezas de contenido coincidentes. Esto permitió a los investigadores emparejar alrededor de medio millón de horas de audio con texto y hacer coincidir automáticamente cada fragmento de un idioma con su contraparte en otros.

El sistema puede traducir el habla en voz sin convertirla primero en texto escrito. Se utiliza un sintetizador de voz para producir audio. Puede traducir voz en cualquiera de los 101 idiomas, aunque los resultados están disponibles en solo 36 idiomas hasta ahora. El sistema también puede realizar otras tareas de traducción, como la conversión de texto a voz, con diferentes rangos de idiomas.

Marta Costa-Jussà, científica informática de Meta, dice que el rendimiento se mejoró no solo al aumentar el número de idiomas, sino también al integrar diferentes combinaciones de texto y voz. "Estos son clave para la mejora", dice. El retraso en el tiempo suele ser de unos pocos segundos, agrega, comparable al rendimiento de los traductores humanos profesionales.

Los autores dicen que ajustaron el sistema para limitar la aparición de sesgo de género y "toxicidad añadida" (cuando una traducción automática incluye lenguaje ofensivo que no refleja la redacción original). Los autores también pusieron controles en el sistema para evitar que traduzca términos que no tienen género en un idioma, como "enfermera" en inglés, a sus contrapartes con género en otros idiomas.

En su comentario, Koenecke escribe que para limitar aún más los posibles daños de la traducción automática, “los desarrolladores deberían considerar cómo mostrar las traducciones de manera que queden claras las limitaciones de un modelo” y pensar en “renunciar por completo a un resultado cuando su precisión esté en duda”.

El proyecto es “un esfuerzo enormemente interesante e importante”, dice Sabine Braun, investigadora de estudios de traducción en la Universidad de Surrey en Guildford, Reino Unido. Pero Braun agrega que debería haber un mayor escrutinio de la traducción automática, así como educación sobre cómo usarla, antes de que pueda ser adoptada ampliamente, especialmente por personas en trabajos críticos como las profesiones médicas o legales.

Davide Castelvechi. Nature, 15 Jan, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00045-y>.

Barrault, L. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08359-z> (2025).

Lee, A. et al. Preprint at arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2107.05604> (2021).

Costa-jussà, M. R. et al. Nature 630, 841–846 (2024).

Rendimiento de la Inteligencia Artificial en pruebas de ciencias y matemáticas

La empresa de tecnología OpenAI fue noticia el mes pasado cuando su último modelo de chatbot experimental, o3, logró una puntuación alta en una prueba que marca el progreso hacia la inteligencia artificial general (AGI). El o3 de OpenAI obtuvo un 87.5%, superando la mejor puntuación anterior para un sistema de inteligencia artificial (IA) del 55.5%.

Se trata de “un verdadero avance”, dice el investigador de IA **François Chollet**, que creó la prueba, llamada *Abstraction and Reasoning Corpus for Artificial General Intelligence* (ARC-AGI), en 2019 mientras trabajaba en Google, con sede en Mountain View, California. Chollet afirma que una puntuación alta en la prueba no significa que se haya logrado la AGI (definida en términos generales como un sistema informático que puede razonar, planificar y aprender habilidades tan bien como los humanos), pero o3 es “absolutamente” capaz de razonar y “tiene un poder de generalización bastante sustancial”.

Los investigadores están asombrados por el desempeño de o3 en una variedad de pruebas o puntos de referencia, incluida la extremadamente difícil prueba *FrontierMath*, anunciada en noviembre por el instituto de investigación virtual Epoch AI. “Es extremadamente impresionante”, dice **David Rein**, un investigador de evaluación comparativa de IA en el grupo *Model Evaluation & Threat Research*, con sede en Berkeley, California.

Pero muchos, incluido Rein, advierten que es difícil decir si la prueba ARC-AGI realmente mide la capacidad de la IA para razonar y generalizar. “Ha habido muchos puntos de referencia que pretenden medir algo fundamental para la inteligencia, y resulta que no lo hicieron”, dice Rein.

OpenAI, con sede en San Francisco, no ha revelado cómo funciona o3, pero el sistema llegó a la escena poco después del modelo o1 de la empresa, que utiliza la lógica de “cadena de pensamiento” para resolver problemas hablándose a sí mismo a través de una serie de pasos de razonamiento. Algunos especialistas creen que o3 podría estar produciendo una serie de diferentes cadenas de pensamiento para ayudar a seleccionar la mejor respuesta de entre una gama de opciones.

Pasar más tiempo refinando una respuesta en el momento del examen marca una gran diferencia en los resultados, dice Chollet, que ahora tiene su base en Seattle, Washington. Pero o3 tiene un costo enorme: para abordar cada tarea en la prueba ARC-AGI, su modo de alta puntuación tomó un promedio de 14 minutos y probablemente costó miles de dólares. (Los costos de computación se calculan, dice Chollet, sobre la base de cuánto cobra OpenAI a los clientes por token o palabra, lo que depende de factores como el uso de electricidad y los costos de hardware). Esto “plantea preocupaciones de sostenibilidad”, dice **Xiang Yue** de la Universidad Carnegie Mellon en Pittsburgh, Pensilvania, que estudia los grandes modelos de lenguaje (LLM) que impulsan los chatbots.

Aunque el término AGI se usa a menudo para describir un sistema informático que cumple o supera las capacidades cognitivas humanas en una amplia gama de tareas, no existe una definición técnica para ello. Como resultado, no hay consenso sobre cuándo las herramientas de IA podrían lograr AGI. Algunos dicen que el momento ya ha llegado; otros dicen que todavía está muy lejos.

Se están desarrollando muchas pruebas para seguir el progreso hacia AGI. Algunas, incluida la *Google-Proof Q&A* de Rein de 2023, están destinadas a evaluar el desempeño de un sistema de IA en problemas científicos de nivel de doctorado. El MLE-bench de OpenAI de 2024 enfrenta a un sistema de IA con 75 desafíos alojados en Kaggle, una plataforma de competencia de ciencia de datos en línea. Los desafíos incluyen problemas del mundo real como la traducción de pergaminos antiguos y el desarrollo de vacunas.

Los buenos puntos de referencia deben evitar una serie de problemas. Por ejemplo, es esencial que la IA no haya visto las mismas preguntas durante el entrenamiento, y las preguntas deben estar diseñadas de tal manera que la IA no pueda hacer trampa tomando atajos. "Los LLM son expertos en aprovechar las pistas textuales sutiles para obtener respuestas sin tener que razonar de verdad", dice Yue. Lo ideal sería que las pruebas fueran tan desordenadas y ruidosas como las condiciones del mundo real, y que al mismo tiempo establecieran objetivos de eficiencia energética, añade. Yue dirigió el desarrollo de una prueba llamada *Massive Multi-disciplinary Multimodal Understanding and Reasoning Benchmark for Expert AGI* (MMMUR), que pide a los chatbots que realicen tareas visuales de nivel universitario, como interpretar partituras, gráficos y diagramas de circuitos. Yue dice que o1 de OpenAI tiene el récord actual de MMMUR del 78.2% (se desconoce la puntuación de o3), en comparación con un rendimiento humano de primer nivel del 88.6%.

El ARC-AGI, por el contrario, se basa en habilidades básicas de matemáticas y reconocimiento de patrones que los humanos suelen desarrollar en la primera infancia. Proporciona a los examinados un conjunto de demostración de diseños de antes y después, y les pide que infieran el estado "después" de un nuevo diseño "antes".

Las puntuaciones altas en el ARC-AGI aumentaron de solo el 21% en 2020 al 30% en 2023.

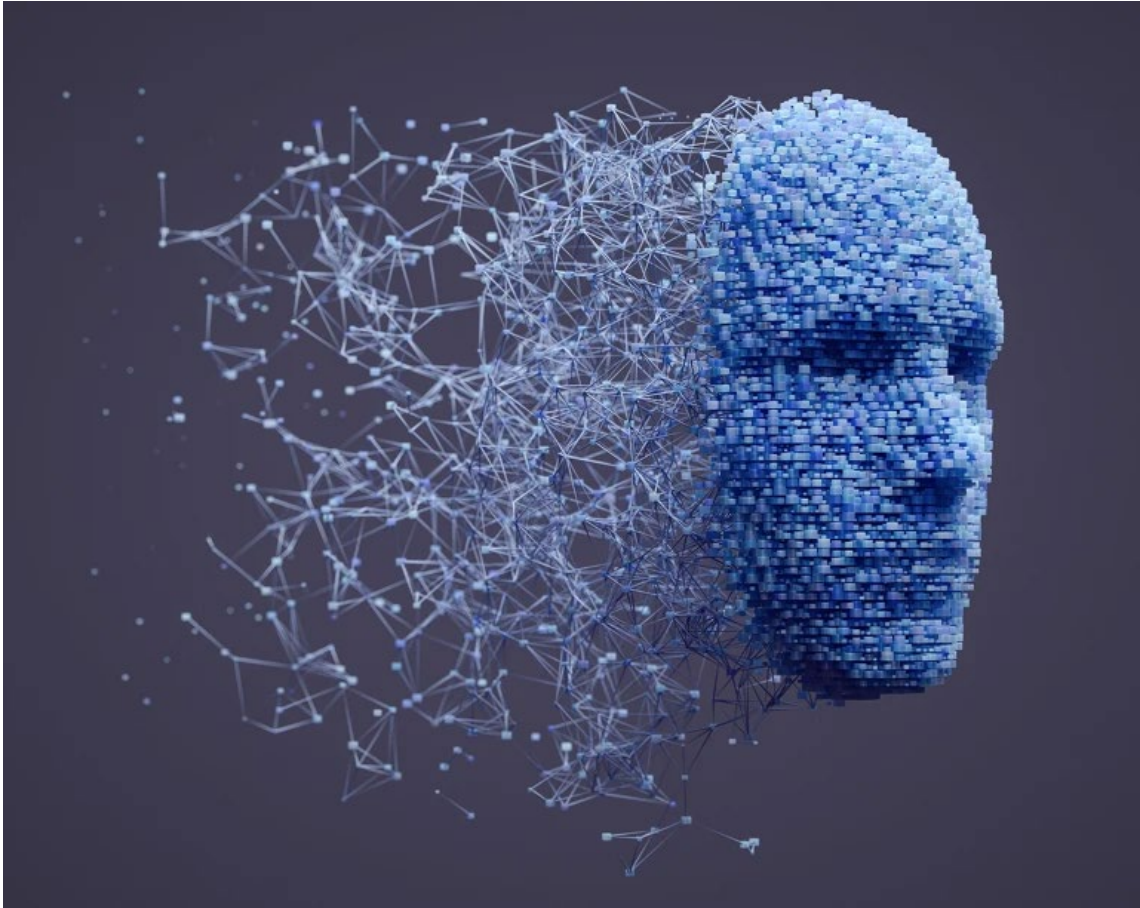
Aunque en diciembre o3 superó la puntuación del 85% establecida por el Gran Premio ARC 2024 de US\$600.000, un concurso patrocinado por la fundación sin fines de lucro *ARC Prize Foundation* creada por **Chollet y Mike Knoop**, superó el límite de costo.

Curiosamente, también fracasó en resolver un puñado de preguntas que los humanos consideran sencillas; Chollet ha hecho un llamamiento a la comunidad de investigadores para que ayuden a determinar qué distingue a las tareas solucionables de las irresolubles.

En marzo, presentará una prueba más difícil, ARC-AGI-2. Sus primeros experimentos sugieren que o3 obtendría una puntuación inferior al 30%, mientras que un ser humano inteligente obtendría fácilmente una puntuación superior al 95%. Y se está preparando una tercera versión de la prueba que aumentará la apuesta al evaluar la capacidad de la IA para tener éxito en videojuegos cortos, dice Chollet.

La próxima gran frontera para las pruebas de IA, dice Rein, es el desarrollo de puntos de referencia para evaluar la capacidad de los sistemas de IA para actuar como "agentes" que puedan abordar solicitudes generales que requieran muchos pasos complejos que no tengan una única respuesta correcta. "Todos los puntos de referencia actuales se basan en preguntas y respuestas", dice. "Esto no cubre muchas cosas de la comunicación, la exploración y la introspección humanas".

A medida que mejoran los sistemas de IA, se hace cada vez más difícil desarrollar pruebas que resalten una diferencia entre las capacidades humanas y las de la IA. Ese desafío es, en sí mismo, una buena prueba para la IA general, escribió Chollet en diciembre en el blog de la Fundación Premio ARC. "Sabrás que la IA general está aquí cuando el ejercicio de crear tareas que sean fáciles para los humanos comunes pero difíciles para la IA se vuelva simplemente imposible".



Nicola Jones. *Nature*, 14 Jan 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00110-6>

Chollet, F. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.1911.01547> (2019).

Rein, D. et al. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.12022> (2023).

Chan, J. S. et al. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2410.07095> (2024).

Yue, X. et al. Preimpresión en arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.16502> (2023).

La IA ayuda a predecir la evolución de virus

El santo grial de la preparación ante una pandemia es poder predecir cómo evolucionará un virus con solo observar su secuencia genética. Esos días aún están lejos, pero un número cada vez mayor de grupos de investigación están utilizando inteligencia artificial (IA) para predecir la evolución del SARS-CoV-2, la influenza y otros virus.

Los virus, en particular los virus de ARN como el SARS-CoV-2, evolucionan constantemente al acumular nuevas mutaciones. Algunos de estos cambios son ventajosos para el virus, ya que permiten que las variantes evadan la inmunidad del huésped y se propaguen rápidamente. Al predecir cómo evolucionará un virus, los investigadores podrían, en teoría, diseñar vacunas y tratamientos antivirales con anticipación.

Hasta ahora, las herramientas de IA pueden predecir qué mutaciones individuales en un virus serán más exitosas y qué variantes "ganarán" en el corto plazo. Pero aún están lejos de poder predecir combinaciones de mutaciones o variantes que ocurrirán en un futuro lejano.

Es “un área de investigación realmente emocionante y muy útil”, dice **Brian Hie**, biólogo computacional de la Universidad de Stanford en California, quien fue uno de los primeros investigadores en aplicar grandes modelos de lenguaje al estudio de mutaciones virales. Pero predecir la evolución viral sigue siendo extremadamente desafiante, dice.

En el pasado, los investigadores han realizado experimentos de laboratorio para identificar variantes con propiedades mejoradas, pero estos son laboriosos y requieren mucho tiempo. Algunos grupos, como el laboratorio dirigido por Yunlong Cao, inmunólogo de la Universidad de Pekín en Beijing, han desarrollado experimentos que investigan cómo las mutaciones individuales afectan la capacidad de un virus para escapar a la detección por un panel de anticuerpos. Estos experimentos pueden explicar una gran parte de la evolución viral, pero no toda.

La llegada de herramientas de predicción de la estructura de las proteínas basadas en IA (como AlphaFold, creada por la empresa de inteligencia artificial DeepMind, con sede en Londres, así como ESM-23 y ESMFold, ambas creadas por Meta (anteriormente Facebook, con sede en Menlo Park, California)) ha aportado nueva energía al campo, dice David Robertson, virólogo de la Universidad de Glasgow, Reino Unido.

Los modelos de IA requieren grandes cantidades de datos para poder predecir la evolución viral. La secuenciación masiva del SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, lo ha hecho posible, dice **Junpei Ito**, bioinformático de la Universidad de Tokio. Los investigadores ahora tienen cerca de 17 millones de secuencias que pueden usar para entrenar sus modelos.

Un modelo, llamado EVEscape, que fue desarrollado por Debora Marks en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, y su equipo, se ha utilizado para diseñar 83 versiones posibles de la proteína de pico del SARS-CoV-2, que el virus usa para infectar las células. Estos avatares de la espícula pueden evadir los anticuerpos producidos por personas que han sido vacunadas o infectadas con las variantes que circulan actualmente, y podrían usarse para probar la eficacia de futuras vacunas contra la COVID-19.

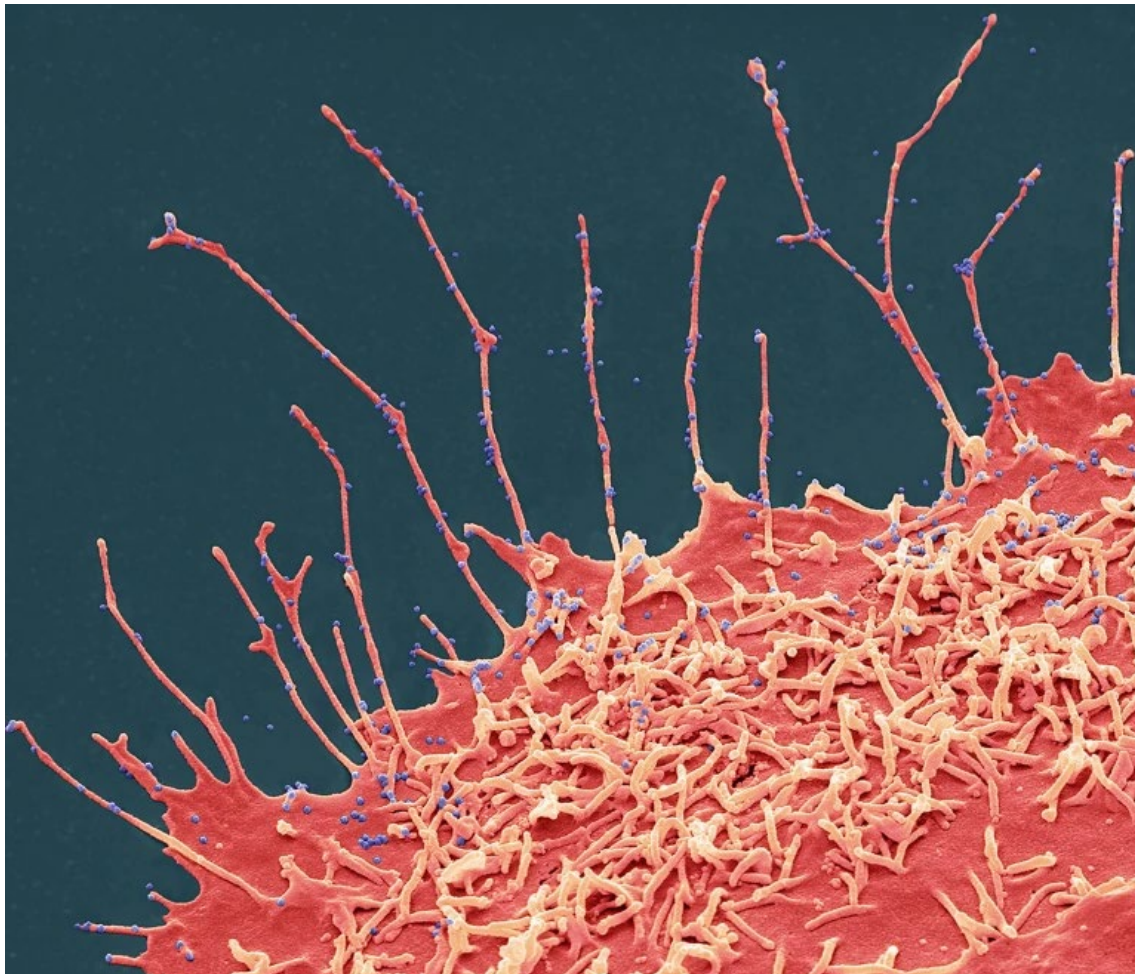
El grupo de Ito se centra en una característica más amplia de la aptitud viral: la capacidad de las variantes de propagarse rápidamente en una población y, finalmente, dominar. Los investigadores utilizaron ESM-2 para crear un modelo llamado CoVFit, que puede predecir la aptitud relativa de las variantes del SARS-CoV-2. CoVFit está entrenado con 13 643 variantes de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, y también utiliza datos experimentales del grupo de Cao sobre cómo las mutaciones individuales afectan la capacidad del virus para evadir los anticuerpos. El equipo de Ito creó un modelo restringido entrenado con datos de variantes hasta agosto de 2022, y descubrió que predijo con éxito la mejora de la aptitud de ciertas variantes después de ese corte, incluida la XBB5, una variante nueva que se afianzó más tarde ese año.

En marzo de 2024, la variante dominante del SARS-CoV-2 en todo el mundo era la denominada JN.1. Utilizando CoVFit, el grupo de Ito identificó tres cambios de un solo aminoácido que ayudarían a que la JN.1 adquiriera aptitud. Desde entonces, estas mutaciones se han observado en variantes que se están expandiendo rápidamente a nivel mundial.

Para mejorar la precisión de los modelos de IA, los investigadores necesitarán más de cinco años de datos sobre la evolución viral, dice Cao.

Varios grupos también están desarrollando modelos utilizando datos combinados. Uno de ellos está dirigido por el colega de **Ito** en la Universidad de Tokio, el virólogo evolutivo **Shusuke Kawakubo**. En un trabajo que aún no se ha publicado, Kawakubo está estudiando la capacidad del virus de la gripe para inducir una respuesta inmunitaria en su huésped. Si la proteína hemaglutinina de la gripe (su equivalente de proteína de la espícula) cambia lo suficiente, es posible que la respuesta inmunitaria del cuerpo no la reconozca, momento en el que los fabricantes de vacunas del mundo deben ajustar las vacunas contra la gripe de la próxima temporada en consecuencia.

La mayoría de estos modelos se limitan a comprender los efectos de pequeños cambios, pero en teoría los virus tienen un margen casi infinito para evolucionar, dice Ito. Por ejemplo, la variante ómicron llegó a la escena con más de 50 mutaciones, que no se parecían a nada que los investigadores hubieran visto antes. Estos saltos evolutivos repentinos son difíciles de predecir. Robertson y sus colegas están tratando de encontrar formas de utilizar modelos de IA para comprender mejor estas vastas trayectorias evolutivas y determinar sus límites. Descubrieron que si le daban a ESM-2 una sola secuencia de espícula, podría identificar regiones donde pueden ocurrir cambios y cómo esos cambios podrían afectar a otras regiones de la proteína. El objetivo es poder determinar cuánto margen hay para que un virus evolucione muy temprano después de su detección en las personas.



Smriti Mallapaty. *Nature* 637, 527-528 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04195-3>.

Hie, B., Zhong, E. D., Berger, B. y Bryson, B. *Science* 371, 284-288 (2021).

Jian, F. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08315-x> (2024).

Lin, Z. et al. *Science* 379, 1123-1130 (2023).

Youssef, N. et al. Preimpresión en *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2023.10.08.561389> (2024).

Ito, J. et al. Preimpresión en *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2024.03.15.584819> (2024).

Han, W. et al. *Nature Commun.* 14, 3478 (2023).

Lamb, K. D. et al. Preimpresión en *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2024.07.05.602129> (2024).

Variaciones globales en los efectos de la diversidad vegetal sobre la productividad

Los efectos positivos de la diversidad vegetal sobre la productividad se han demostrado globalmente y se han explicado mediante dos efectos principales: efectos de complementariedad y efectos de selección. Sin embargo, los experimentos de diversidad vegetal han mostrado una variación sustancial en estos efectos, con factores impulsores poco comprendidos. Sobre la base de un metaanálisis de 452 experimentos en todo el mundo, **Chen Chen, Wenya Xiao y Han Y. H. Chen** mostraron que la productividad aumenta en promedio un 15.2% desde monocultivos hasta mezclas de especies con una riqueza de especies promedio de 2.6; los efectos netos sobre la biodiversidad son más fuertes en los experimentos con pastizales y bosques y más débiles en los ecosistemas de contenedores, tierras de cultivo y acuáticos. De los efectos netos sobre la biodiversidad, los efectos de complementariedad y

los efectos de selección contribuyen con el 65.6% y el 34.4%, respectivamente. Los efectos de complementariedad aumentan con la diversidad filogenética, la mezcla de especies fijadoras de nitrógeno y no fijadoras de nitrógeno y la diversidad funcional de los contenidos de nitrógeno de las hojas, lo que indica los papeles clave de la partición de nichos, la retroalimentación biótica y la facilitación abiótica en los efectos de complementariedad. Los efectos de selección más positivos ocurren con una mayor desigualdad de biomasa de especies en sus monocultivos. Los efectos de complementariedad aumentan con el tiempo, mientras que los efectos de selección disminuyen con el tiempo, y permanecen constantes a través de las variaciones globales en los climas. Estos resultados proporcionan información clave para comprender las variaciones globales en los efectos de la diversidad vegetal en la productividad y subrayan la importancia de integrar tanto los efectos de complementariedad como los de selección en las estrategias para la conservación de la biodiversidad y la restauración ecológica.

Chen, C., Xiao, W. & Chen, H.Y.H. Meta-analysis reveals global variations in plant diversity effects on productivity. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08407-8>



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Preparación para terapias modificadoras de la enfermedad contra la demencia en el Reino Unido

Aunque el lecanemab ha sido autorizado para su uso en el Reino Unido, no existen sistemas para administrar esta o terapias modificadoras de la enfermedad similares. Estos sistemas deben desarrollarse con urgencia, pero no a expensas de la atención posdiagnóstica, según apuntan **Claudia Cooper, Charles R. Marshall, Jonathan M. Schott y Sube Banerjee**.

A finales de agosto, se hicieron dos anuncios casi simultáneamente con respecto al uso del anticuerpo antiamiloides lecanemab para tratar a pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) temprana en el Reino Unido. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), que es responsable de la concesión de licencias en el Reino Unido, aprobó su uso en la EA temprana, con algunas restricciones. Sin embargo, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), responsable de determinar la relación coste-efectividad, publicó un borrador de orientación que indica que los beneficios del tratamiento son demasiado pequeños para justificar los costos de recetar lecanemab a través del Servicio Nacional de Salud (NHS). El NICE revisará esta decisión después del 20 de septiembre de 2024, tras un período de consulta pública y después de solicitar más información al fabricante. Sin embargo, la decisión preliminar destaca el hecho de que el sistema de atención médica en el Reino Unido no es capaz de ofrecer una terapia modificadora de la enfermedad para la demencia, y se necesitan medidas urgentes para prepararse para esto sin comprometer la atención no farmacológica.

Hasta ahora, lecanemab ha sido aprobado por los reguladores de los EE. UU., Japón, China, Corea del Sur, Hong Kong, Israel y los Emiratos Árabes Unidos. En los EE. UU., el costo de lecanemab está cubierto por los programas Medicare y Medicaid, con ciertas salvedades. Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no aprobó lecanemab sobre la base de que los beneficios no superan los riesgos.

Las decisiones regulatorias se han tomado sobre la base de la evidencia de un ensayo que involucró a 1795 personas con enfermedad de Alzheimer leve o prodrómica y depósito de amiloide- β ($A\beta$) en el cerebro, determinado mediante imágenes PET o análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). Los participantes recibieron infusiones intravenosas quincenales de lecanemab o placebo durante 18 meses. En comparación con el placebo, lecanemab ralentizó significativamente la progresión cognitiva, según se evaluó mediante cambios en las puntuaciones de la Clasificación Clínica de Demencia-Suma de Cajas (CDR-SB). Los efectos adversos comunes incluyeron reacciones relacionadas con la infusión en el 26.4% de los participantes y anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA; sangrado o hinchazón cerebral) en el 12.6% de los participantes. Estos efectos se consideraron graves en el 1.2% (reacciones relacionadas con la infusión) y el 2.8% (ARIA) de los participantes.

El protocolo del ensayo requirió una resonancia magnética cerebral de rutina durante el tratamiento y exploraciones adicionales si se detectaba ARIA o se desarrollaban síntomas de ARIA. La aprobación de la MHRA para el lecanemab exige el uso de un protocolo similar durante el tratamiento. Además, la licencia de la MHRA excluye el tratamiento de personas homocigotas para $APOE^*\epsilon 4$, porque la ARIA fue más común y la evidencia de eficacia fue menos clara en este grupo. La licencia de la MHRA también excluye el uso de lecanemab en personas que reciben anticoagulantes y que tienen angiopatía amiloide cerebral preexistente.

Dadas estas restricciones, el NICE tuvo que sopesar los costes del fármaco, su administración y las investigaciones necesarias para determinar la elegibilidad y controlar los efectos adversos frente a la evidencia de beneficio. Sobre esta base, el lecanemab no cumplió los criterios del NICE en cuanto a coste-efectividad. En consecuencia, el lecanemab estará disponible fuera de la investigación en el Reino Unido sólo para las personas que puedan pagar, lo que podría ampliar las desigualdades existentes en el cuidado de la demencia. Esta situación contrasta con la de la Unión Europea, ya que la EMA no autorizó el uso del lecanemab.

Dos factores principales podrían alterar la decisión inicial de que el lecanemab no es lo suficientemente rentable para el NHS. En primer lugar, los costes podrían reducirse. El precio del lecanemab es actualmente de 20 690 libras esterlinas por paciente al año, y los costes adicionales necesarios para establecer la elegibilidad, administrar el fármaco y controlar la seguridad son sustanciales. Establecer la elegibilidad podría volverse pronto más barato y más equitativo a medida que los biomarcadores basados en la sangre se utilicen más ampliamente para detectar la patología A β . El coste de la administración también podría reducirse pronto; aunque las infusiones intravenosas regulares son costosas y logísticamente complicadas para los sistemas de atención médica, el fabricante ha solicitado la aprobación de la FDA de una preparación subcutánea de lecanemab para la dosis de mantenimiento (después de 18 meses de tratamiento intravenoso). Sin embargo, aún se necesitarán múltiples exploraciones de resonancia magnética para monitorizar los efectos adversos.

El segundo factor que podría alterar la decisión es un cambio en la evidencia de beneficio *versus* riesgo. Como en otros países, el inicio del tratamiento en el Reino Unido se realizará a través de un sistema de registro central, lo que permitirá monitorizar la seguridad y los perfiles de beneficio-riesgo en la práctica habitual. Los beneficios y riesgos en el uso en el mundo real podrían ser mayores o menores que los del ensayo, y los beneficios del tratamiento podrían acumularse o atenuarse con el tiempo; los datos sobre eficacia y seguridad más allá de los 18 meses permitirán una mejor modelización de los costos y el valor.

Incluso si las evaluaciones de costo-beneficio de lecanemab favorecieran a lecanemab, el NHS no está preparado para administrarlo o terapias modificadoras de la enfermedad similares (incluso más baratas, seguras y efectivas) a la escala requerida. Una recomendación de evaluación tecnológica del NICE sobre un tratamiento otorga a los pacientes que cumplen los requisitos el derecho legal de recibirlo, generalmente en un plazo de tres meses.

Un factor importante en la decisión tomada por el NICE habrá sido el costo del tratamiento multiplicado por la cantidad de personas que podrían ser elegibles para el tratamiento. La tasa de diagnóstico de demencia en el Reino Unido se encuentra entre las más altas del mundo. El NICE estimó que ~70 000 adultos en Inglaterra serían elegibles para el tratamiento con lecanemab. Sin embargo, de los ~205 servicios de memoria en Inglaterra, más del 95% están dirigidos por psiquiatras y el diagnóstico de demencia se basa en la historia clínica; a pesar de las recomendaciones del NICE, muchas personas no se someten a una resonancia magnética y una pequeña fracción de las personas que son evaluadas para detectar demencia en el NHS se someten a una prueba PET o de LCR para detectar la patología A β . Los sistemas necesarios para diagnosticar con precisión la enfermedad de Alzheimer, administrar terapias intravenosas regulares y monitorizar y responder a los problemas de seguridad no existen actualmente en el Reino Unido. En comparación con otros países de altos ingresos, el gasto en salud, la inversión de capital (incluidas las unidades de resonancia magnética y los escáneres de tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones) y la cantidad de médicos y enfermeras por persona están por debajo del promedio.

Aumentar los recursos disponibles para los servicios de memoria comunitaria podría ayudar a proporcionar la precisión diagnóstica necesaria, pero los comisionados y financiadores locales, que se encuentran en apuros, podrían no priorizar la financiación para crear esta nueva capacidad. En consecuencia, existe el riesgo de que la prestación de servicios para administrar terapias modificadoras de la enfermedad requiera una compensación por las disposiciones para el apoyo posdiagnóstico, que ya son escasas.

Para mejorar la preparación del sistema para futuros avances en el tratamiento, los autores recomiendan una revisión urgente de las actuales Directrices del NICE sobre demencia, que se publicaron en junio de 2018. Esta revisión debería incluir avances en los marcadores biológicos y de fluidos y en la imagenología para impulsar un aumento en la precisión diagnóstica. Este cambio también daría a la demencia una mayor paridad con otras afecciones de salud al garantizar el acceso universal a las pruebas diagnósticas de referencia. También se necesita una inversión urgente en servicios para el diagnóstico y el tratamiento de la demencia, que actualmente representan solo el 1.4% de los costos de la demencia en el Reino Unido. El personal debe recibir capacitación con las

habilidades necesarias, incluido el asesoramiento genético para las pruebas APOE, la administración de agentes biológicos y la ampliación de la neurorradiología.

Sin embargo, estos pasos no deberían ir a expensas de la atención posdiagnóstica. Las Directrices NICE sobre demencia incluyen información mínima sobre qué atención posdiagnóstica se debe brindar. La atención posdiagnóstica suele ser de mala calidad y desigual, con una profunda falta de coherencia y equidad en el acceso. Muchos servicios de memoria se encargan únicamente de proporcionar un diagnóstico y el alta. La terapia de estimulación cognitiva está avalada en las Directrices del NICE sobre la demencia, pero todavía no está disponible en muchas zonas y rara vez está disponible para quienes no pueden recibirla en inglés, lo que genera desigualdad en el acceso. Además, muchos otros tratamientos no farmacológicos clínicamente eficaces y rentables para la EA no están disponibles en la práctica, a pesar de la evidencia de que ahorrarían dinero al reducir el uso de otros servicios. Las futuras directrices del NICE para la demencia deberían especificar cómo se deben proporcionar los tratamientos basados en la evidencia para garantizar un acceso equitativo y reducir las desigualdades. Además, el fortalecimiento de las recomendaciones de formación para los trabajadores de asistencia social podría impulsar mejoras en la calidad de la atención. El nuevo gobierno del Reino Unido ha anunciado planes a largo plazo para un Servicio Nacional de Atención, y una directriz revisada del NICE podría ayudar a garantizar que la atención a la demencia se proporcione como parte de este servicio con un alto nivel de calidad y sin variaciones injustificadas.

Unas directrices claras que definan una atención inclusiva y de alta calidad pueden mitigar el riesgo de que aumenten las desigualdades, de modo que los nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos puedan contribuir sinérgicamente a mejorar la calidad de la atención. Muchas personas con EA y todas las personas con otras formas de demencia siguen sin ser elegibles para recibir terapias modificadoras de la enfermedad, pero siguen necesitando apoyo. Del mismo modo, quienes reciben terapias modificadoras de la enfermedad seguirán necesitando acceso a atención no farmacológica y apoyo para vivir bien con la demencia. Sin una inversión adecuada, la reestructuración de los limitados servicios existentes para dar cabida a una pequeña minoría de personas que son elegibles para recibir terapias modificadoras de la enfermedad corre el riesgo de quitar recursos y atención no farmacológica al grupo más amplio de personas que no son elegibles para estas terapias, empeorando así sus resultados. A pesar de las tasas relativamente altas de diagnóstico en comparación con otras naciones, los recursos para brindar atención posdiagnóstica a la demencia son limitados en el Reino Unido, por lo que brindar terapias modificadoras de la enfermedad planteará desafíos particulares. Las personas con demencia necesitan un diagnóstico oportuno y preciso, tratamientos nuevos y mejores y atención y apoyo de buena calidad.

Cooper, C., Marshall, C.R., Schott, J.M. et al. *Preparing for disease-modifying dementia therapies in the UK. Nat Rev Neurol* 20, 641–642 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01022-1>

Mortalidad por enfermedad de Alzheimer entre conductores de taxis y ambulancias

Las muertes relacionadas con la enfermedad de Alzheimer han aumentado en las últimas décadas, lo que aumenta la presión para identificar estrategias de prevención. El hipocampo, una región del cerebro implicada en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, puede estar más protegido cuando las personas ejercen con frecuencia el procesamiento espacial y de navegación, como conducir por nuevos entornos. **Vishal R Patel, Michael Liu, Christopher M Worsham, Anupam B Jena y colegas** investigaron si las personas con ocupaciones que requieren navegar por rutas impredecibles, como los taxistas, tienen una menor mortalidad por enfermedad de Alzheimer. Encontraron que, de casi 9 millones de personas, casi el 4% murió de enfermedad de Alzheimer, pero la tasa de muertes de taxistas y conductores de ambulancias por esta enfermedad fue cercana al 1%, la más baja entre 443 ocupaciones. Esta ventaja no se observó en los pilotos de aeronaves u otros conductores que dependían de rutas predecibles y predeterminadas.

El objetivo del estudio era analizar la mortalidad atribuida a la enfermedad de Alzheimer entre los taxistas y conductores de ambulancias, ocupaciones que exigen un procesamiento espacial y de

navegación frecuente, en comparación con otras ocupaciones. Entre las 443 ocupaciones estudiadas, se estudió el porcentaje de muertes atribuidas a la enfermedad de Alzheimer para los taxistas y conductores de ambulancias y cada una de las 441 ocupaciones restantes, ajustando la edad al momento de la muerte y otros factores sociodemográficos.

De 8 972 221 personas que habían muerto con información ocupacional, el 3.88% (348 328) tenía la enfermedad de Alzheimer como causa de muerte. Entre los taxistas, el 1.03% (171/16 658) murió de enfermedad de Alzheimer, mientras que entre los conductores de ambulancias, la tasa fue del 0.74% (10/1348). Después del ajuste, los conductores de ambulancias (0.91%) y los taxistas (1.03%) tuvieron la proporción más baja de muertes debido a la enfermedad de Alzheimer de todas las ocupaciones examinadas. Esta tendencia no se observó en otros trabajos relacionados con el transporte que dependen menos del procesamiento espacial y de navegación en tiempo real o en otros tipos de demencia. Los resultados fueron consistentes independientemente de si la enfermedad de Alzheimer se registró como causa subyacente o contribuyente de muerte. Los taxistas y los conductores de ambulancias, ocupaciones que implican un procesamiento espacial y de navegación frecuente, tuvieron las proporciones más bajas de muertes atribuidas a la enfermedad de Alzheimer de todas las ocupaciones.

Patel et al. Alzheimer's disease mortality among taxi and ambulance drivers: population based cross sectional study. BMJ 2024;387:e082194. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-082194>.

Puntuaciones de riesgo de demencia en poblaciones diversas

Un análisis reciente de las puntuaciones de riesgo de demencia en poblaciones diversas encontró que la validez de las puntuaciones puede diferir entre grupos étnicos. La puntuación de riesgo de factores de riesgo cardiovascular, envejecimiento e incidencia de demencia (CAIDE), ampliamente investigada, que estima el riesgo de demencia a 20 años en la mediana edad sobre la base de la edad, el sexo, la educación, la presión arterial sistólica, el índice de masa corporal, el nivel de colesterol y la actividad física, se comparó con una versión modificada (mCAIDE) que incluye información autoinformada sobre características sociodemográficas, antecedentes médicos personales y familiares y estado de ánimo. Las puntuaciones CAIDE más altas se asociaron con un mayor riesgo de demencia en los estadounidenses blancos no latinos, latinos y asiáticos, pero no en los estadounidenses negros, mientras que las puntuaciones mCAIDE se asociaron con el riesgo en todos los grupos. Los hallazgos resaltan la necesidad de evaluar y revisar los métodos de puntuación de riesgo para adaptarlos a la composición racial y étnica específica de la población estudiada.

Kiani, L. Dementia risk scores in diverse populations. Nat Rev Neurol 20, 692 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01039-6>

La patología de cuerpos de Lewy acelera la progresión de la enfermedad de Alzheimer

La presencia de patología de cuerpos de Lewy (LB) además de patología de la enfermedad de Alzheimer (EA) está asociada con la aceleración de la progresión de la enfermedad relacionada con la EA, según una nueva investigación. En un estudio que involucró a 795 participantes con deterioro cognitivo leve o demencia, los individuos con perfiles de biomarcadores AD⁺LB⁺ en su líquido cefalorraquídeo mostraron un deterioro cognitivo más rápido y un mayor hipometabolismo cortical que aquellos con perfiles AD⁺LB⁻, AD⁻LB⁺ o AD⁻LB⁻. Los hallazgos sugieren que la detección de la patología de LB podría tener valor pronóstico en pacientes con EA.

Wood, H. Lewy body pathology accelerates AD progression. Nat Rev Neurol 20, 643 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01028-9>

Biomarcadores sanguíneos de la enfermedad de Alzheimer

En los últimos 5 años, hemos sido testigos de la primera terapia modificadora de la enfermedad de Alzheimer (EA) aprobada y del desarrollo de biomarcadores basados en la sangre (BBM) para ayudar al diagnóstico de la EA. Por muchas razones, incluida la accesibilidad, la invasividad y el costo, los BBM son más aceptables y factibles para los pacientes que una punción lumbar (para la recolección de líquido cefalorraquídeo) o neuroimagen. Sin embargo, quedan muchas preguntas sobre cuál es la mejor manera de utilizar los BBM a nivel poblacional. **Michelle M. Mielke y Nicole R. Fowler** describen los factores que justifican la consideración para la implementación e interpretación generalizadas de los BBM de la EA. Para establecer el contexto, revisan el uso actual de biomarcadores, incluidos los biomarcadores biológicos, en la enfermedad de Alzheimer. Luego, describen las características de los pacientes típicos con deterioro cognitivo en atención primaria, que a menudo difieren de las poblaciones de pacientes utilizadas en los estudios de investigación de biomarcadores biológicos en la enfermedad de Alzheimer. También consideran los factores que podrían afectar la interpretación de las pruebas de biomarcadores biológicos, como las comorbilidades, el sexo y la raza o etnia. Concluyen analizando cuestiones más amplias, como la ética, la preferencia del paciente y del proveedor, los hallazgos incidentales y el manejo de resultados indeterminados y la precisión imperfecta en la implementación de los biomarcadores biológicos a nivel de población.

Puntos clave: Numerosos estudios han demostrado la utilidad clínica y la precisión de las mediciones plasmáticas de la relación amiloide- β 42:40 y los niveles de tau fosforilada (p-tau) 181 y p-tau217 para la detección de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA) entre pacientes clínicamente bien caracterizados. La mayoría de los estudios de biomarcadores sanguíneos (BBM) de EA centrados en poblaciones de clínicas especializadas no son generalizables a pacientes típicos con demencia, y existe una necesidad urgente de probar los BBM a nivel de población. La enfermedad renal crónica, la obesidad y las afecciones cardiovasculares o la medicación pueden elevar o disminuir los niveles de BBM de EA y deben tenerse en cuenta para evitar diagnósticos falsos positivos o falsos negativos; comprender cómo interpretar los niveles de BBM de EA en el contexto de múltiples afecciones crónicas es crucial para diagnosticar EA entre los adultos mayores de la población. Otros factores que pueden influir en los niveles de BBM de EA incluyen el sexo y la raza o etnia, aunque los hallazgos sobre estas asociaciones han sido inconsistentes hasta la fecha. Una prueba de BBM positiva puede indicar la presencia de patología de EA, pero podría ser un hallazgo incidental; la prueba debe considerarse en el contexto de todos los demás síntomas y con el potencial de copatologías. Se deben desarrollar políticas para proteger a los pacientes cuyos resultados de BBM de EA se agregan a sus registros médicos para que no pierdan el acceso al seguro o a la discapacidad u otros derechos.

Mielke, M.M., Fowler, N.R. *Alzheimer disease blood biomarkers: considerations for population-level use. Nat Rev Neurol* 20, 495–504 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00989-1>

Análisis proteogenómico del líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer

La integración de *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) con estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) ha demostrado ser exitosa en la priorización de genes candidatos en *loci* asociados a enfermedades. El mapeo de QTL se ha centrado en QTL de expresión multitejido o QTL de proteínas plasmáticas (pQTL). **Daniel Western, Jigyasha Timsina, Lihua Wang, Ciyang Wang, Chengran Yang, Bridget Phillips, Yueyao Wang, Menghan Liu, Muhammad Ali, Aleksandra Beric y colegas** generaron un atlas de pQTL de líquido cefalorraquídeo (LCR) midiendo 6361 proteínas en 3506 muestras. Identificaron 3885 asociaciones para 1883 proteínas, incluidas 2885 pQTL nuevas, lo que demuestra una regulación genética única en el LCR. Identificaron regiones pleiotrópicas enriquecidas en LCR en el cromosoma (chr)3q28 cerca de OSTN y chr19q13.32 cerca de APOE que se enriquecieron para la especificidad neuronal y el desarrollo neurológico. Integraron estas asociaciones con la enfermedad de Alzheimer (EA) mediante un estudio de asociación de proteoma completo (PWAS), colocalización y aleatorización mendeliana e identificaron 38 proteínas causales putativas, 15 de las cuales tienen

fármacos disponibles. Finalmente, desarrollaron un modelo de predicción de EA basado en proteómica que supera a los modelos basados en genética. Estos hallazgos serán fundamentales para comprender mejor la biología e identificar proteínas causales y tratables con fármacos para rasgos cerebrales y neurológicos.

Western, D., Timsina, J., Wang, L. et al. Proteogenomic analysis of human cerebrospinal fluid identifies neurologically relevant regulation and implicates causal proteins for Alzheimer's disease. Nat Genet 56, 2672–2684 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01972-8>

Sesgos generalizados en los estudios de asociación de todo el genoma basados en el historial parental de la enfermedad de Alzheimer

Casi todos los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de la enfermedad de Alzheimer (EA) recientes han realizado metanálisis para combinar estudios con diagnóstico clínico de la EA con estudios que utilizan fenotipos proxy basados en el historial parental de la enfermedad. **Yuchang Wu, Zhongxuan Sun, Qinwen Zheng, Jiacheng Miao, Stephen Dorn, Shubhabrata Mukherjee, Jason M. Fletcher y Qiongshi Lu** informan de las principales limitaciones en las prácticas actuales de GWAS por proxy (GWAX) debido al sesgo de supervivencia no corregido y la participación no aleatoria en las encuestas de enfermedades de los padres, que causan discrepancias sustanciales entre los resultados de GWAS y GWAX de la EA. Demuestran que el actual GWAX de EA proporciona correlaciones genéticas altamente engañosas entre el riesgo de EA y la educación superior, lo que posteriormente afecta a una variedad de aplicaciones epidemiológicas genéticas que involucran EA y cognición. Este estudio arroja luz sobre posibles problemas en el diseño y análisis de cohortes de biobancos de mediana edad y subraya la necesidad de tener cautela al interpretar los resultados de la asociación genética basados en el historial de enfermedades parentales informado por un representante.

Wu, Y., Sun, Z., Zheng, Q. et al. Pervasive biases in proxy genome-wide association studies based on parental history of Alzheimer's disease. Nat Genet 56, 2696–2703 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01963-9>

Análisis transcriptómico espacial y de núcleo único de las formas genéticas y esporádicas de la enfermedad de Alzheimer

La patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) depende de factores ambientales y hereditarios, y su etiología molecular aún no está clara. **Emily Miyoshi, Samuel Morabito, Caden M. Henningfield, Sudeshna Das, Negin Rahimzadeh, Sepideh Kiani Shabestari, Neethu Michael, Nora Emerson, Fairlie Reese, Zechuan Shi, Zhenkun Cao, Shushrruth Sai Srinivasan, Vanessa M. Scarfone y colegas** presentan un estudio transcriptómico espacial (ST) y transcriptómico de núcleo único de la EA esporádica de inicio tardío y la EA en síndrome de Down (DSAD). El estudio de DSAD brinda una oportunidad para mejorar nuestra comprensión del transcriptoma de la EA, lo que podría cerrar la brecha entre los modelos genéticos de ratón y la EA esporádica. Identificaron cambios transcriptómicos que pueden ser la base de la acumulación de patología con preferencia en la capa cortical. Los análisis de la red de coexpresión espacial revelaron procesos patológicos transitorios y restringidos regionalmente, incluido un programa inflamatorio glial desregulado en las capas corticales superiores e implicado en el riesgo genético de la EA y los procesos asociados a amiloide. El análisis de la comunicación entre células contextualizó aún más este programa genético en redes de señalización desreguladas. Finalmente, generaron datos ST de un modelo de ratón de EA amiloide para identificar cambios transcriptómicos proximales a amiloide entre especies con contexto conformacional.

El trabajo fundamental de pioneros como Santiago Ramón y Cajal reveló que el cerebro humano está organizado espacialmente a niveles macroscópicos y microscópicos, donde los circuitos y funciones cerebrales subyacen a la organización estructural. La secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq) ha revelado que las poblaciones de células cerebrales son heterogéneas a nivel

molecular. En los cerebros con enfermedad de Alzheimer (EA), se han identificado poblaciones celulares específicas como subrepresentadas o sobrerrepresentadas en relación con el cerebro cognitivamente sano, lo que revela un eje de vulnerabilidad selectiva a la resiliencia en la neurodegeneración y proporciona un conocimiento fundamental de los genes, los elementos reguladores cis y las redes alteradas en la EA. Las consecuencias funcionales de los cambios transcriptómicos en las poblaciones celulares relacionadas con la enfermedad siguen siendo esquivas, y el contexto espacial es fundamental para resolver este rompecabezas.

En este trabajo, los autores examinan los transcriptomas espaciales y de un solo núcleo de muestras clínicas de EA en patología de etapa temprana y tardía y EA en síndrome de Down (DSAD). Las personas con síndrome de Down (SD) mayores de 65 años tienen un riesgo del 80% de padecer demencia. A pesar de las características compartidas entre la EA esporádica (sAD) y la DSAD, no existen estudios unicelulares o transcriptómicos espaciales (ST) que comparen estas poblaciones; actualmente solo hay un estudio unicelular de cerebros con SD. Centrarse en la DSAD como una forma genética de la EA, debido al riesgo enormemente mayor por la triplicación de la APP en el cromosoma 21 (chr21), brinda oportunidades para análisis comparativos con sAD y para ampliar nuestra comprensión de la genética de la EA. Este análisis descubre cambios transcriptómicos compartidos y distintos en la DSAD y la sAD e identifica relaciones entre el riesgo genético y las firmas transcriptómicas alteradas.

También realizaron ST en ratones 5xFAD, un modelo amiloide de la EA, en cuatro puntos temporales para facilitar las comparaciones entre especies. Los estudios de snRNA-seq en modelos de ratones con EA han encontrado estados celulares asociados a la enfermedad glial; sin embargo, ha sido un desafío identificar de manera sólida sus contrapartes humanas. Aunque los modelos de ratón ofrecen ventajas para estudiar la enfermedad, los fracasos de los ensayos clínicos de medicamentos exitosos en ratones plantean preguntas sobre la traducibilidad de los hallazgos en ratones. Se pueden nominar objetivos traducibles y farmacológicos a través de enfoques integrativos entre especies. Combinaron experimentos de ST con imágenes de amiloide fluorescente para identificar cambios en la expresión génica proximal al amiloide entre especies. Juntos, estos enfoques experimentales y analíticos multifacéticos iluminan cambios transcriptómicos restringidos espacialmente y específicos del tipo de célula en subtipos y especies de EA.

Miyoshi, E., Morabito, S., Henningfield, C.M. et al. *Spatial and single-nucleus transcriptomic analysis of genetic and sporadic forms of Alzheimer's disease*. *Nat Genet* 56, 2704–2717 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01961-x>

Enfermedad de Parkinson

Terapia de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurológico de más rápido crecimiento a nivel mundial y plantea importantes desafíos de manejo debido a la discapacidad progresiva, la aparición de síntomas resistentes a la levodopa y las complicaciones relacionadas con el tratamiento. **Fabrizio Stocchi, Daniele Bravi, Aron Emmi y Angelo Antonini** examinan el estado actual de la investigación sobre terapias para la EP y describen las prioridades futuras para avanzar en nuestra comprensión y tratamiento de la enfermedad. Identifican dos prioridades de investigación principales para los próximos años: primero, desacelerar la progresión de la enfermedad mediante la integración de biomarcadores sensibles y terapias biológicas dirigidas, y segundo, mejorar los tratamientos sintomáticos existentes, que abarcan terapias quirúrgicas y de infusión, con el objetivo de posponer las complicaciones y mejorar el manejo del paciente a largo plazo. El camino hacia la modificación de la enfermedad se ve obstaculizado por la patofisiología multifacética y los diversos mecanismos subyacentes a la EP. Los estudios en curso se dirigen a la agregación de α -sinucleína, complementados con esfuerzos para abordar vías específicas asociadas con las formas genéticas

menos comunes de la enfermedad. El éxito de estos esfuerzos depende de establecer puntos finales sólidos, incorporar tecnología e identificar biomarcadores fiables para el diagnóstico temprano y el monitoreo continuo de la progresión de la enfermedad. En el contexto del tratamiento sintomático, el enfoque debe cambiar hacia el perfeccionamiento de los enfoques existentes y fomentar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los síntomas resistentes a la levodopa y las manifestaciones clínicas que deterioran sustancialmente la calidad de vida.

Puntos clave: La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurológico de más rápido crecimiento a nivel mundial, pero, actualmente, ninguna intervención terapéutica puede modificar la progresión de la enfermedad y el tratamiento aún se basa en levodopa (sola o en combinación con agonistas de la dopamina o inhibidores de la monoaminooxidasa B o de la catecol-O-metiltransferasa) y terapias asistidas por dispositivos. Las terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas a la α -sinucleína que se están investigando incluyen la inmunización activa y pasiva y pequeñas moléculas que pueden inhibir la agregación de proteínas. Se están realizando o iniciando estudios de compuestos que pueden mejorar la actividad de la glucocerebrosidasa, reducir la actividad de la quinasa 2 rica en leucina o prevenir la inflamación. Se están investigando medicamentos que pueden aliviar las manifestaciones sintomáticas, incluidas nuevas formulaciones de levodopa, agonistas de la dopamina con diferentes perfiles de estimulación del receptor de dopamina o modos de administración, y terapias de trasplante de genes y células. La detección temprana de la EP es crucial, y los programas educativos dirigidos a la población general podrían ayudar en este esfuerzo al aumentar la conciencia de los síntomas tempranos. El descubrimiento y la validación de biomarcadores inicialmente requieren considerables recursos financieros y humanos, pero el desarrollo de ensayos de biomarcadores seguros y fáciles de realizar (por ejemplo, utilizando muestras de sangre o biopsias de piel) permitiría la detección de grandes cohortes de una manera rentable.

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

Herbicida Paraquat y enfermedad de Parkinson

Una demanda obliga a reconsiderar la seguridad del paraquat. Se espera que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) anuncie de forma inmediata si seguirá permitiendo que se pulverice paraquat, un herbicida sospechoso de causar la enfermedad de Parkinson, sobre los cultivos estadounidenses. El uso del herbicida se ha disparado recientemente en Estados Unidos, pero está prohibido en más de 70 países.

La decisión permitiría seguir utilizando un herbicida barato y de amplio espectro, que es extremadamente tóxico si se ingiere o inhala. Los científicos y los grupos de defensa de los pacientes también dicen que una gran cantidad de pruebas de placas de laboratorio, animales y personas, incluido un riguroso estudio epidemiológico publicado el año pasado, sugiere que la exposición al paraquat muy probablemente causa Parkinson, el trastorno neurodegenerativo de más rápido crecimiento.

En la decisión de la agencia está en juego “si miles de personas estarán expuestas sin saberlo y sin necesidad a un herbicida neurotóxico que casi con certeza causa la enfermedad de Parkinson”, dice Tim Greenamyre, neurocientífico e investigador de Parkinson en la Universidad de Pittsburgh. Greenamyre y otros científicos presentaron un escrito amicus en apoyo de los demandantes que demandaron a la EPA en 2021, cuando aprobó provisionalmente el paraquat por otros 15 años.

Los fabricantes de paraquat, encabezados por el gigante agroindustrial Syngenta, dicen que es seguro cuando se usa correctamente. “A pesar de décadas de investigación y más de 1200 estudios epidemiológicos y de laboratorio del paraquat, ningún científico o médico ha concluido jamás en un análisis científico que el paraquat causa la enfermedad de Parkinson”, dice un portavoz de Syngenta.

La empresa sostiene que los abogados codiciosos de los demandantes están representando falsamente los peligros. Y señala un nuevo informe preliminar publicado el mes pasado por el Departamento de Regulación de Pesticidas de California que examinó los estudios de población más recientes y concluyó que la evidencia no respalda un vínculo con la enfermedad.

El compuesto, que se comercializa desde 1961, mata las malas hierbas al contacto al inhibir la fotosíntesis. La EPA lo describe como un "herbicida de quema", utilizado para limpiar los campos antes de plantar. Una evaluación de 2020 realizada por la agencia encontró que el uso de paraquat en EE. UU. aumentó de 1.9 millones de hectáreas en 2006 a 7.5 millones en 2017, un aumento que atribuyó a la creciente resistencia de las malas hierbas al glifosato, otro herbicida ampliamente utilizado en productos como Roundup. El mayor volumen de paraquat se usa antes de plantar soja, algodón y maíz. También se usa en cacahuetes, uvas de vino y uvas de mesa. Syngenta argumenta que el herbicida apoya la agricultura sostenible porque elimina las malas hierbas sin alterar el suelo subyacente y no se filtra a las aguas subterráneas.

Pero los neurocientíficos que estudian el paraquat dicen que el compuesto que es letal para las malas hierbas también es altamente tóxico para otros seres vivos. "Sabemos por el trabajo con animales –y esto es convincente y consistente– que el paraquat no es seguro", dice Bas Bloem, neurólogo del Centro Médico de la Universidad de Radboud. El compuesto puede pasar del torrente sanguíneo al cerebro, señala, y mata las neuronas dopaminérgicas, cuya pérdida provoca el Parkinson; de hecho, el paraquat se utiliza para crear animales de laboratorio con una enfermedad similar al Parkinson. También aumenta la acumulación de una versión tóxica y mal plegada de la proteína alfa-sinucleína, que es un sello distintivo de la enfermedad.

Las preocupaciones de seguridad llevaron a la Unión Europea a prohibir el paraquat en 2007, y China y Brasil siguieron su ejemplo en 2017 y 2020. Aunque Canadá nominalmente permite su uso, Syngenta, el único comercializador allí, retiró su producto en 2023. A principios de esta semana, Australia retrasó una decisión de reinscripción hasta finales de este año. Nueva Zelanda y Japón siguen permitiendo su uso.

Por ley, la EPA debe revisar y volver a aprobar un pesticida cada 15 años para garantizar que cumpla con los estándares de seguridad y actualizar los requisitos de uso con la literatura más reciente. Una decisión de 2006 sobre el paraquat permitió su uso por parte de aplicadores certificados con medidas de seguridad; en 2021, la EPA volvió a aprobar provisionalmente el herbicida con restricciones adicionales, como la exigencia de zonas de amortiguación alrededor de las áreas de aplicación aérea para evitar la deriva. La agencia también analizó las preocupaciones de que el paraquat causa Parkinson y, basándose en una revisión de la literatura que completó en 2019, concluyó que la evidencia era débil. La revisión de la literatura señaló, por ejemplo, que solo un estudio en ratones relacionó el comportamiento similar al Parkinson con cambios patológicos en el cerebro compatibles con el Parkinson.

Dos meses después, la Fundación Michael J. Fox para la Investigación del Parkinson, junto con grupos de trabajadores agrícolas y otros, demandaron a la EPA, pidiendo a un tribunal federal de apelaciones en California que impidiera a la agencia seguir adelante con el nuevo registro. La EPA pidió al tribunal que detuviera la demanda mientras reconsideraba su decisión, incluido el equilibrio entre los riesgos y los daños del herbicida. Pero en enero de 2024, la agencia publicó un documento que llegaba a la misma conclusión que la decisión de 2021, aunque la EPA reconoció que aún no había revisado 90 nuevos estudios que había presentado la fundación Fox.

Kimberly Paul, epidemióloga de la Universidad de California en Los Ángeles, fue la primera autora de un artículo publicado en febrero de 2024 que agregó nuevos argumentos a los defensores del paraquat. Ella y sus colegas utilizaron un registro de aplicación de pesticidas de California para rastrear las exposiciones al paraquat en residencias y lugares de trabajo que se remontan a 1974 entre más de 800 personas con Parkinson confirmado por un médico y un número similar de controles emparejados. Paul dice que el equipo estructuró el estudio para abordar las debilidades que la EPA había señalado en su trabajo epidemiológico anterior, incluso documentando la duración y el tiempo de exposición. Descubrieron que los pacientes de Parkinson vivían y trabajaban cerca de instalaciones agrícolas que aplicaban mayores cantidades del herbicida que los controles, y las personas que trabajaban a menos de 500 metros de dichas instalaciones tenían hasta el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad. (Dos de los coautores de Paul están actuando como consultores expertos pagados en demandas contra Syngenta. Más de 5000 personas que afirman que el paraquat les causó Parkinson están demandando a Syngenta en un tribunal de Illinois).

Esos resultados han trasladado a la industria la carga de demostrar que el paraquat es seguro, argumentaron Bloem y sus colegas en un comentario de agosto de 2024.

En defensa de la seguridad del pesticida, Syngenta y otros han invocado un estudio de 2020 que analizó datos de más de 38 000 aplicadores de pesticidas y casi 28 000 de sus cónyuges. No encontró un riesgo elevado de desarrollar Parkinson, excepto en un subconjunto de personas con lesiones en la cabeza preexistentes, que tenían más del triple de riesgo de desarrollar la enfermedad. Pero Paul señala que los pacientes informaron ellos mismos de su enfermedad y el estudio no distinguió entre diferentes cantidades de exposición. Mientras tanto, su propio artículo también ha sido objeto de críticas. Una revisión de estudios recientes publicada en octubre de 2024 criticó el trabajo, argumentando que no midió realmente la exposición al paraquat. (El autor del estudio, Douglas Weed, ha trabajado durante mucho tiempo como consultor remunerado de la industria.)

Independientemente de lo que la EPA concluya a partir de las últimas pruebas, la agencia no se librará del problema. El caso en el tribunal de apelaciones de California puede reanudarse una vez que la EPA dicte sentencia, señala Jonathan Kalmuss-Katz de Earthjustice, abogado principal de la fundación Fox y otros demandantes en ese caso. Si la EPA no logra “proteger al público de los riesgos irrazonables del paraquat”, dice, “seguiremos luchando en los tribunales por las protecciones que exige la ley”.

Meredith Wadman. Science, 16 Jan 2025. DOI: [10.1126/science.zgk4ct9](https://doi.org/10.1126/science.zgk4ct9)

Patología de la α -sinucleína como diana en enfermedades neurodegenerativas

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

Puntos clave: La α -sinucleína puede autoagregarse, oligomerizarse y fibrilarse en diferentes cepas patológicas que están asociadas con varias α -sinucleinopatías. Se cree que la enfermedad de Parkinson y las α -sinucleinopatías relacionadas son trastornos similares a los priones, en los que la patología de la α -sinucleína se propaga a través de un mecanismo de plantilla. La neurodegeneración que resulta de la α -sinucleína patológica está mediada por mecanismos autónomos y no autónomos de las células. Parthanatos es la principal vía de muerte celular por la que la α -sinucleína patológica induce neurodegeneración. El análisis de la vía molecular de la α -sinucleína patológica ha creado nuevas oportunidades terapéuticas para la enfermedad de Parkinson y las α -sinucleinopatías relacionadas. Las imágenes PET y los ensayos de amplificación de semillas de α -sinucleína guiarán los estudios clínicos futuros al permitir el seguimiento de la patología de la α -sinucleína y las respuestas a la terapia.

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

Terapias modificadoras de la enfermedad de Parkinson: lecciones de la esclerosis múltiple

El desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad en los trastornos neurológicos (TME) es un objetivo importante en la neurología moderna, y los desafíos asociados son similares en muchas enfermedades neurológicas crónicas. Se han logrado avances importantes en el campo de la esclerosis múltiple (EM), con la aprobación de una variedad de TME para la EM recidivante y la introducción de los primeros TME para la EM progresiva. Por el contrario, las personas con enfermedad de Parkinson (EP) aún carecen de tales opciones de tratamiento, y dependen en cambio de enfoques terapéuticos de décadas de antigüedad que solo brindan alivio sintomático. Para abordar esta necesidad insatisfecha, se celebró un simposio presencial en Toronto, Canadá, en noviembre de 2022 para investigadores y expertos internacionales en EM y EP para discutir estrategias para avanzar en el desarrollo de TME. **Lorraine V. Kalia, Angelica Asis, Nathalie Arbour, Amit Bar-Or, Riley Bove, Daniel G. Di Luca y colegas** destacan los debates del simposio, que se centraron en objetivos terapéuticos y modelos preclínicos, espectros y subclasificaciones de enfermedades, y diseño de ensayos clínicos y medidas de resultados. A partir de estos debates, proponen áreas para una exploración novedosa o más profunda en la EP utilizando lecciones aprendidas del desarrollo terapéutico en EM. Además, identifican desafíos comunes a los campos de la EP y la EM que deben abordarse para seguir avanzando en el descubrimiento y desarrollo de DMT eficaces.

Puntos clave: Se han aprobado al menos 18 terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) para la esclerosis múltiple (EM) recidivante, y recientemente se aprobó la primera DMT para la EM progresiva primaria; por el contrario, no hay DMT disponibles para la enfermedad de Parkinson (EP). Se prevé que una mayor investigación de los *loci* de riesgo identificados a partir de estudios de asociación de todo el genoma y la investigación del sistema inmunológico como vínculo entre el SNC y la microbiota intestinal revelen nuevos objetivos para las DMT en la EP y la EM. Tanto el campo de la EP como el de la EM requieren modelos preclínicos, incluidos modelos animales y modelos basados en células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes, que capturen una variedad de factores etiológicos y patobiológicos. Los ensayos de amplificación de semillas de α -sinucleína y MRI están permitiendo la identificación de etapas prodrómicas de EM y EP, respectivamente. Los ensayos en pacientes con síndrome aislado radiológicamente han aportado pruebas de los beneficios de las intervenciones con terapias modificadoras de la enfermedad durante las primeras etapas de la EM. La EP y la EM se complican por sus presentaciones clínicas heterogéneas, y la subtipificación de estas enfermedades según las características clínicas tiene limitaciones que podrían superarse mediante sistemas de clasificación basados en mecanismos moleculares patobiológicos. La capacidad de evaluar la eficacia del tratamiento con resonancia magnética ha sido fundamental en el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad para la EM recurrente; de manera similar, todavía faltan medidas de resultados fiables para la EM progresiva y la EP.

Kalia, L.V., Asis, A., Arbour, N. et al. Disease-modifying therapies for Parkinson disease: lessons from multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 20, 724–737 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01023-0>

La enfermedad de Gaucher ofrece una ventana única a la patogénesis de la enfermedad de Parkinson

Un avance emocionante en el campo de la neurodegeneración es la asociación entre la enfermedad de Gaucher, un trastorno monogénico poco frecuente, y la enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno complejo común. La enfermedad de Gaucher es un trastorno de almacenamiento lisosomal que resulta de una deficiencia hereditaria de la enzima glucocerebrosidasa, codificada por GBA1, que hidroliza los glucoesfingolípidos glucosilceramida y glucosilesfingosina. La observación de parkinsonismo en un subgrupo poco frecuente de individuos con enfermedad de Gaucher dirigió por primera vez la atención al papel de la deficiencia de glucocerebrosidasa en la patogénesis de la EP. La enfermedad de Parkinson se presenta con mayor frecuencia en personas heterocigotas para mutaciones de GBA1 en el gen de Gaucher, y entre el 3 y el 25% de las personas con enfermedad de Parkinson son portadoras de una variante de GBA1. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de individuos con variantes de GBA1 desarrollan parkinsonismo, lo que sugiere que la penetrancia es baja. A pesar de más de una década de intensa investigación en este campo, que incluye evaluaciones clínicas y radiológicas, estudios genéticos e investigaciones con sistemas modelo, aún se está

investigando el mecanismo subyacente a la enfermedad de Parkinson-GBA1. Los conocimientos de esta asociación han puesto de relieve el papel de las vías lisosomales en el parkinsonismo. Además, las diferentes estrategias terapéuticas consideradas o desarrolladas para la enfermedad de Gaucher ahora pueden informar el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Parkinson.

Puntos clave: La enfermedad de Gaucher, un trastorno poco común de herencia autosómica recesiva, está proporcionando nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Las variantes de GBA1, el gen que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, son el factor de riesgo genético más común conocido para la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. La mayoría de las personas con variantes homocigóticas o heterocigóticas de GBA1 no desarrollan parkinsonismo. Identificar los factores que afectan la penetrancia será crucial para nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas en desarrollo para la enfermedad de Gaucher, como las estrategias de reemplazo de enzimas que penetran en el cerebro, los enfoques de terapia génica y las chaperonas y activadores de moléculas pequeñas, podrían informar nuevos enfoques de tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Se necesitan biomarcadores clínicos mejorados para identificar a los portadores de la variante de GBA1 en las primeras etapas de la enfermedad para permitir terapias preventivas.

Hertz, E., Chen, Y. & Sidransky, E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 20, 526–540 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00999-z>

Enfermedad de Huntington

Un reloj genético en las células cerebrales impulsa la progresión de la enfermedad de Huntington

Durante más de 30 años, los científicos han conocido al culpable genético detrás de la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo devastador que hace que las células profundas del cerebro enfermen y mueran. Pero no podían explicar por qué las personas que heredan la variante genética defectuosa tardan tanto en desarrollar síntomas, o por qué la progresión de la enfermedad varía tanto de una persona a otra. Un estudio publicado en *Cell* ayuda a explicarlo: en las células cerebrales que mueren de Huntington, un tramo repetitivo del ADN de un gen se hace cada vez más largo a lo largo de la vida de una persona, y esta expansión acelerada se vuelve mortal para la célula y, en última instancia, para la persona.

Los hallazgos representan "una perspectiva realmente notable", dice Leslie Thompson, neurocientífica de la Universidad de California en Irvine que no participó en la nueva investigación. "Este estudio y algunos otros están cambiando la forma en que pensamos sobre la enfermedad".

Las personas que desarrollan Huntington heredan una versión defectuosa del gen *HTT*, que produce una proteína llamada huntingtina. Este gen contiene un tramo inusual de ADN, donde una secuencia de tres de sus bases de nucleótidos (citosina, adenina y guanina, o CAG en el lenguaje genético) se repite varias veces seguidas. Y aunque la mayoría de las personas heredan versiones de *HTT* con aproximadamente 15 a 30 repeticiones CAG consecutivas y nunca desarrollan Huntington, aquellos con 40 o más en el gen casi siempre tienen síntomas más adelante en la vida, incluyendo problemas psicológicos y cognitivos y movimientos espasmódicos incontrolados conocidos como corea. La tartamudez genética produce una versión anormalmente grande e inestable de la proteína huntingtina, que forma grumos dentro de las células cerebrales. La afección suele provocar una muerte prematura, a menudo por problemas relacionados con dificultad para tragar, lesiones por caídas o suicidio. Cuanto más larga sea la serie de repeticiones de una persona, antes aparece el trastorno.

Los científicos originalmente pensaron que la cantidad de repeticiones CAG solo aumentaba a medida que el gen *HTT* se transmitía de generación en generación; un hijo de un padre con Huntington podría desarrollar la afección a una edad más temprana. Pero resulta que la duración de esta "tartamudez" genética puede cambiar a lo largo de la vida de una persona en al menos algunas de sus células. Un estudio de 2003 analizó muestras cerebrales donadas por personas que habían muerto de Huntington y encontró expansiones CAG sorprendentemente grandes en una parte del cerebro conocida como el

cuerpo estriado. Esta región, responsable del movimiento y la motivación, está destruida en Huntington. Algunas de las expansiones tenían hasta 1000 repeticiones y no podían haber estado presentes al nacer, informaron los autores.

Pero ese hallazgo "permaneció latente" durante años porque los científicos no estaban completamente seguros de qué papel desempeñaba este proceso, conocido como expansión somática, en el trastorno, dice Sarah Hernández, investigadora de Huntington y directora de programas de investigación en la Fundación de Enfermedades Hereditarias.

En cambio, muchos investigadores asumieron que la exposición a largo plazo a la proteína huntingtina mutante era el principal impulsor de la enfermedad, con células que enfermaban lentamente todas al mismo tiempo, dice Steve McCarroll, genetista y neurocientífico del Instituto Broad y coautor principal del nuevo estudio de *Cell*.

Para explorar cómo se desarrolla la expansión somática en las células afectadas por Huntington, **McCarroll y sus coautores** midieron el ARN producido por el gen *HTT*, un signo de su actividad, en miles de células individuales de tejido cerebral *post mortem*, donado por 53 personas con Huntington y 50 sin Huntington. El tejido donado permitió al equipo "profundizar en los cambios genéticos y moleculares" que subyacen al trastorno, dice la coautora principal **Sabina Berretta**, investigadora de neurociencia en la Facultad de Medicina de Harvard y el Hospital McLean.

Con datos de más de 500 000 células individuales, los investigadores utilizaron modelos informáticos para estimar cómo cambiaban las células a lo largo de su vida. Descubrieron una trayectoria única en las neuronas estriatales afectadas por Huntington: en las células donde el gen *HTT* tenía alrededor de 40 o más repeticiones CAG, la tartamudez crece lentamente durante aproximadamente 2 décadas. Pero una vez que la secuencia alcanza alrededor de 80 repeticiones, acumula nuevas mucho más rápidamente. En pocos años, alcanza las 150 repeticiones, lo que por alguna razón parece ser un umbral tóxico. Una vez que este "reloj del ADN" se agota, explica el equipo, las neuronas se descomponen rápidamente (perdiendo la expresión de genes cruciales) y mueren solo unos meses después.

Los hallazgos podrían ayudar a explicar por qué las personas con el trastorno no experimentan síntomas hasta la mediana edad, cuando el reloj se ha agotado para una gran cantidad de células. Y debido a que diferentes neuronas acumulan repeticiones a diferentes velocidades, y algunas cruzan el umbral mortal antes que otras, el daño progresa de manera irregular a lo largo del cuerpo estriado, lo que podría explicar la "enorme variabilidad" en cómo progresa el Huntington en diferentes personas, dice la coautora del estudio **Seva Kashin**, desarrolladora de software en Broad.

En general, el nuevo estudio "pone un lazo" a décadas de investigación previa sobre la expansión somática, dice Jeff Carroll, un investigador de Huntington en la Universidad de Washington, que no participó en el estudio.

Aún no está claro por qué esta expansión se acelera después de 80 repeticiones y se vuelve mortal a las 150, o por qué las neuronas del cuerpo estriado son particularmente vulnerables a la expansión de las repeticiones, señala el coautor **Bob Handsaker**, genetista de Broad. El gen *HTT* se expresa en células de todo el cuerpo, y estudios anteriores han descubierto que otras regiones del cerebro también están dañadas en Huntington, aunque en menor medida que el cuerpo estriado.

El estudio apunta a posibles estrategias de tratamiento. Otras investigaciones han identificado enzimas que pueden ser "cómplices" de la expansión somática, explica McCarroll. Cuando se transcribe *HTT* para producir proteínas, a veces fragmentos de ADN se salen de su lugar, y estas enzimas insertarán por error repeticiones CAG adicionales mientras reparan el problema. Dirigirse a ciertas enzimas de reparación ofrece una alternativa a la eliminación total de la proteína HTT mutante, una estrategia que ha tenido problemas en los ensayos clínicos. (Esto puede deberse a que muy pocas células están produciendo una versión tóxica de la proteína en un momento dado, señalan los autores del nuevo artículo).

Algunos equipos están trabajando en la supresión de una de estas enzimas, llamada MSH3, en modelos de ratón, aunque ninguno ha avanzado hasta la fase de pruebas en humanos. Estos tratamientos dirigidos a las enzimas podrían funcionar en personas que ya han desarrollado síntomas, señala Carroll. Como el gen *HTT* sólo se vuelve tóxico en etapas tardías de la vida de una neurona, "incluso una persona enferma tiene el 95% de sus neuronas que son rescatables".

Por su parte, Hernández está entusiasmada con la perspectiva de terapias que se dirijan tanto a la expansión somática como a la reducción de la proteína huntingtina mutante, un enfoque doble que podría maximizar los beneficios de un tratamiento.

La patogénesis de la enfermedad de Huntington es un proceso de expansión de repeticiones de ADN durante casi toda la vida de una neurona. En la enfermedad de Huntington (EH), las neuronas de proyección estriatal (SPN) degeneran durante la mediana edad; la cuestión biológica central implica cómo la repetición de ADN que causa la enfermedad (CAG)ⁿ en el gen huntingtina (HTT) conduce a la neurodegeneración después de décadas de latencia biológica. **Robert E. Handsaker, Seva Kashin, Nora M. Reed, Kiku Ichihara, Sabina Berretta, Steven A. McCarroll y colegas** desarrollaron un método de una sola célula para medir la longitud de esta repetición junto con la expresión de ARN en todo el genoma. Descubrieron que la repetición CAG de HTT se expande somáticamente de 40-45 a 100-500+ CAG en las SPN. La expansión somática de 40 a 150 CAG no tuvo un efecto aparente de autonomía celular, pero las SPN con 150-500+ CAG perdieron características positivas y luego negativas de identidad neuronal, desreprimieron genes de senescencia/apoptosis y se perdieron. Estos resultados sugieren que la expansión de la repetición somática más allá de 150 CAG hace que las SPN se degeneren rápidamente y de manera asincrónica. En la EH, en cualquier momento, la mayoría de las neuronas tienen un gen *HTT* inocuo pero inestable y que la patogénesis de la EH es un proceso de ADN durante casi toda la vida de una neurona.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa genética fatal. La mayoría de las personas que heredan un alelo causante de la EH no tienen síntomas durante décadas, luego desarrollan movimientos incontrolados (corea) y síntomas cognitivos y psiquiátricos. Los síntomas motores progresan hasta causar un deterioro grave, rigidez y letalidad. Las personas con EH presentan una atrofia grave del cuerpo estriado, en la que han perdido sus neuronas principales, las neuronas de proyección estriatal (NPS, también llamadas neuronas espinosas medianas o NME). No se conocen tratamientos que prevengan o retrasen la EH.

La EH se segrega en las familias de manera dominante. Su causa genética es una repetición de triplete de ADN (CAG) heredada de longitud variable, dentro del exón 1 del gen huntingtina (HTT). La mayoría de las personas han heredado alelos con 15-30 CAG consecutivos, pero las personas con EH han heredado un alelo de línea germinal con 36 o más CAG consecutivos (36-55 en el 98% de los casos, 40-49 en el 90%). Entre las personas con EH, las repeticiones de CAG más largas conducen a un inicio más temprano de la EH, aunque con una variación interindividual sustancial.

Tres aspectos centrales de la EH no se explican: su patología específica del tipo celular, su latencia presintomática de décadas de duración y la serie de eventos por los cuales los alelos heredados conducen a la neurodegeneración.

Primero, la neurodegeneración en la EH es altamente específica del tipo celular; en el cuerpo estriado, la mayoría de los SPN se pierden, mientras que las interneuronas y la glía sobreviven, a pesar de que todos estos tipos de células expresan HTT.

Segundo, los síntomas de la EH tardan décadas en manifestarse. Las personas que han heredado alelos comunes causantes de la EH (40-45 CAG) llegan a la edad adulta con puntuaciones en pruebas cognitivas y motoras comparables a las de individuos sanos sin alelos causantes de la EH. La edad promedio de inicio motor clínico es de 40 a 50 años, precedida por cambios sutiles en las imágenes neurológicas y los biomarcadores de fluidos en adultos más jóvenes. La larga latencia que precede a los síntomas de la EH a menudo se atribuye a procesos biológicos con toxicidad lentamente acumulativa o a una fase de retraso de décadas en el desarrollo de agregados proteicos.

Un tercer misterio involucra cómo los alelos heredados de HTT conducen a la EH. La proteína codificada (HTT), que contiene un tracto de poliglutamina codificado por la repetición CAG, tiene muchas funciones biológicas. La pérdida, sobreexpresión y manipulación genética de HTT producen diversos fenotipos en muchas especies y tipos de células. Se consideran plausibles diversas hipótesis biológicas para la EH, y estudios recientes se centran en el desarrollo embrionario, las mitocondrias, las células vasculares, la microglía y los efectos de los circuitos de largo alcance.

Una pista importante puede residir en el fenómeno observado desde hace mucho tiempo del mosaicismo somático en la EH. La longitud de la repetición CAG varía somáticamente; este mosaicismo somático es pronunciado en el cerebro, es mayor en las neuronas que en la glía, y es mayor en personas con inicio de síntomas motores antes de lo esperado. La importancia biológica del mosaicismo somático en la HTT ha sido debatida durante 30 años, con una visión dominante de que la inestabilidad somática simplemente modifica la toxicidad inherente de los alelos que causan la EH. Sin embargo, el reciente descubrimiento de polimorfismos genéticos humanos comunes que modifican la edad de inicio sugiere que gran parte de la biología significativa de la enfermedad puede involucrar la inestabilidad somática

de la repetición. El inicio motor de la EH se retrasa por una variante sinónima de CAG a CAA (dentro de la repetición de CAG) que reduce la inestabilidad de la repetición sin acortar la poliglutamina codificada. La edad de inicio de la EH también está determinada por la variación genética común en muchos genes de mantenimiento del ADN, incluidos *MSH3*, *FAN1*, *MLH1*, *LIG1*, *PMS1* y *PMS2*. Las proteínas codificadas por estos genes afectan la estabilidad de la repetición del ADN.



Un tramo de ADN en expansión puede explicar cómo la enfermedad de Huntington daña las neuronas en el cuerpo estriado, una región responsable del movimiento, dejando atrás los agujeros oscuros cerca del centro del cerebro que se ven en esta exploración de un paciente. Frank Gaillard/Wikimedia Commons.

Phie Jacobs. Science, January 16, 2025.

Robert E. Handsaker et al. Long somatic DNA-repeat expansion drives neurodegeneration in Huntington's disease. Cell, 16 Jan 2025. doi: 10.1126/science.zzumvwm.

Patología glial compartida en la enfermedad de Huntington y la esquizofrenia

Un nuevo estudio sugiere que las células gliales tanto en la enfermedad de Huntington (EH) como en la esquizofrenia comparten patrones de transcripción genética anormales. La secuenciación de ARN de células progenitoras gliales derivadas de células madre pluripotentes humanas reveló conjuntos de genes conservados entre las enfermedades que eran distintos de los donantes de control sanos. Una gran proporción de genes que se suprimieron en ambas enfermedades están involucrados en la señalización sináptica, incluidos *OLIG2*, *TCF7L2* y *ADGRL3*, que regulan la señalización del glutamato. Los resultados indican que la receptividad glial suprimida al glutamato podría contribuir a la patología tanto en la EH como en la esquizofrenia.

Kiani, L. Shared glial pathology in HD and schizophrenia. Nat Rev Neurol 20, 505 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01010-5>

Esclerosis Múltiple

Exploración del papel de las hormonas sexuales y la diversidad de género en la esclerosis múltiple

Se cree que el sexo y las hormonas sexuales influyen en la esclerosis múltiple (EM) a través de efectos sobre la inflamación, la mielinización y la neurodegeneración, y se han explorado las hormonas exógenas por su potencial terapéutico. Sin embargo, nuestra comprensión de cómo las hormonas sexuales influyen en los procesos y los resultados de la enfermedad de EM sigue siendo incompleta. Además, nuestro conocimiento actual se deriva principalmente de estudios que se centran exclusivamente en poblaciones cisgénero con exclusión de personas de género diverso. La terapia hormonal de afirmación de género que comprende hormonas sexuales exógenas o agentes bloqueadores de hormonas sexuales es utilizada comúnmente por personas transgénero y de género diverso, y podría influir en el riesgo y los resultados de la EM en varias etapas de la enfermedad. Es necesario comprender mejor el impacto y los posibles efectos terapéuticos de las hormonas sexuales endógenas y exógenas en la EM para mejorar la atención y los resultados para las personas cisgénero y, además, para las poblaciones de género diverso en las que no existe una base de evidencia. **Cassie Nesbitt, Anneke Van Der Walt, Helmut Butzkueven, Ada S. Cheung y Vilija G. Jokubaitis** analizan los efectos de las hormonas sexuales endógenas y exógenas en la EM, incluidos sus posibles beneficios terapéuticos, y examinan tanto los dimorfismos establecidos basados en el sexo como el potencial de dimorfismos de género diverso. Abogan por una investigación futura que incluya a personas de género diverso para mejorar nuestro conocimiento de la interacción del sexo y las hormonas sexuales en la EM, lo que conduce al desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas e inclusivas y la mejora de la atención para todas las personas con EM.

Nesbitt, C., Van Der Walt, A., Butzkueven, H. et al. Exploring the role of sex hormones and gender diversity in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 21, 48–62 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01042-x>

Trasplante de células progenitoras de oligodendrocitos para la esclerosis múltiple

El trasplante de células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) modificadas genéticamente en un modelo murino de EM mejora la remielinización, según ha demostrado una nueva investigación. Los investigadores utilizaron CRISPR en OPC derivadas de células madre embrionarias humanas para eliminar la neuropilina 1, un receptor para SEMA3A que se expresa en gran medida en lesiones desmielinizadas en personas con EM y es quimiorrepulsivo para las OPC. El trasplante de las OPC modificadas mejoró la remielinización en los ratones, lo que proporciona una prueba de concepto para el trasplante de OPC como una posible estrategia terapéutica para la EM.

Kiani, L. Oligodendrocyte progenitor cell transplant for MS. Nat Rev Neurol 20, 692 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01038-7>

Los oligodendrocitos BCAS1⁺ ayudan a la remielinización en la esclerosis múltiple

Un informe reciente ha identificado una población de oligodendrocitos que expresan la proteína 1 asociada a la mielina enriquecida con el cerebro (BCAS1) en la corteza cerebral que parecen contribuir a la remielinización en la esclerosis múltiple (EM). El análisis del tejido cortical de pacientes en las primeras etapas de la EM y de modelos de desmielinización en ratones reveló que los oligodendrocitos BCAS1⁺ eran abundantes y adoptaban una morfología mielinizante activada en respuesta a un evento desmielinizante. Sin embargo, en pacientes con EM crónica, la cantidad de oligodendrocitos corticales BCAS1⁺ se redujo, lo que podría ayudar a explicar por qué la remielinización falla en las últimas etapas de la enfermedad.

Wood, H. BCAS1+ oligodendrocytes aid remyelination in MS. Nat Rev Neurol 20, 643 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01031-0>

La enfermedad celíaca como modelo para comprender la esclerosis múltiple

La arquitectura genética de la esclerosis múltiple (EM) es similar a la de la enfermedad celíaca, siendo el antígeno leucocitario humano (HLA) el mayor determinante genético en ambas enfermedades. Además, de manera similar a la participación del gluten en la enfermedad celíaca, la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) ahora se considera ampliamente como un factor ambiental importante en la EM. La base molecular de la asociación del HLA en la enfermedad celíaca está bien definida, y las células B tienen un papel claro en la presentación de antígenos a las células T CD4⁺ específicas del gluten. En cambio, se desconocen los mecanismos subyacentes a la asociación del HLA con la EM, pero cada vez hay más pruebas que indican que las células B desempeñan un papel similar al de las células presentadoras de antígenos. Los crecientes paralelismos sugieren que se podría aprender mucho sobre los mecanismos de la EM utilizando la enfermedad celíaca como modelo. **Natalia Drosu, Kjetil Bjornevik, Marianna Cortese, Michael Levy y Ludvig M. Sollid** analizan los conocimientos que se podrían obtener de estos paralelismos y consideran la posibilidad de un tratamiento antiviral contra el VEB como terapia para la EM que sea análoga a la dieta sin gluten en la enfermedad celíaca.

Drosu, N., Bjornevik, K., Cortese, M. et al. Coeliac disease as a model for understanding multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 20, 685–690 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01025-y>

La fosforilación de tau se correlaciona con el curso de la esclerosis múltiple

La tau hiperfosforilada (p-tau) es un sello patológico bien establecido de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras tauopatías, y una nueva investigación publicada en *Multiple Sclerosis and Related Disorders* se suma a la creciente evidencia de la fosforilación de tau alterada en la esclerosis múltiple (EM). Los hallazgos sugieren que los niveles de p-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) podrían estar relacionados con el curso de la enfermedad en la EM.

"Se sugiere que la pérdida neuroaxonal en la EM está impulsada por la neuroinflamación y la activación microglial crónica, que también se han implicado en la progresión de la patología de tau y la patogénesis de la EA", explica el autor correspondiente **Andreja Emeršič**. "Hallazgos previos de agregados de p-tau en la EM progresiva y la siembra de tau en tejido cerebral congelado de pacientes con EM nos impulsaron a explorar varios biomarcadores de fosforilación de tau en el LCR de pacientes con diferentes fenotipos de enfermedad de EM".

Wood, H. Tau phosphorylation correlates with multiple sclerosis disease course. Nat Rev Neurol 20, 569 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01017-y>

Evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple progresiva

La esclerosis múltiple progresiva plantea un desafío considerable en la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento debido a su fisiopatología multifacética. Las medidas clínicas tradicionales, como la escala ampliada del estado de discapacidad, son limitadas para captar el alcance completo de la enfermedad y los efectos del tratamiento. Las técnicas de diagnóstico por imágenes avanzadas, incluidas las exploraciones por resonancia magnética y por tomografía por emisión de positrones, han surgido como herramientas valiosas para la evaluación de los procesos neurodegenerativos, incluido el papel respectivo de la inmunidad adaptativa e innata, conocimientos detallados sobre la atrofia del cerebro y la médula espinal, la dinámica de las lesiones y el daño de la materia gris. Cada vez se reconoce más el potencial de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo y de la sangre, siendo los niveles de cadenas ligeras de neurofilamentos un indicador notable del daño neuroaxonal. Además, los resultados informados por los pacientes son cruciales para reflejar la experiencia subjetiva de la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento, cubriendo aspectos como la fatiga, la función cognitiva y la calidad de vida en general. La futura incorporación de tecnologías

digitales y dispositivos portátiles en la investigación y la práctica clínica promete mejorar nuestra comprensión de los deterioros funcionales y la progresión de la enfermedad. **Giancarlo Comi, Gloria Dalla Costa, Bruno Stankoff, Hans-Peter Hartung, Per Soelberg Sørensen, Patrick Vermersch y Letizia Leocani** hacen examen exhaustivo de estas diversas herramientas de evaluación, destacando su uso combinado para evaluar con precisión la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en la esclerosis múltiple progresiva, guiando así estrategias terapéuticas más efectivas.

Puntos clave: El tratamiento eficaz de la esclerosis múltiple progresiva (EM) sigue siendo una necesidad médica urgente. Las recientes aprobaciones de tratamientos para formas progresivas de EM resaltan la importancia de mejores medidas de seguimiento de la enfermedad en los ensayos clínicos y la práctica. Los biomarcadores de MRI tradicionales no rastrean adecuadamente la EM progresiva. Los avances en MRI, como la atrofia cerebral y el análisis del volumen de la lesión, son prometedores para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La remielinización es clave en la neuroprotección de la EM. Las técnicas de resonancia magnética, como la transferencia de magnetización y la obtención de imágenes de la fracción de agua de la mielina, junto con las tomografías por emisión de positrones, proporcionan información más detallada sobre la reparación y la inflamación de la mielina. Los cambios en la tomografía de coherencia óptica, una modalidad de obtención de imágenes no invasiva que mide el espesor de la capa de la retina, reflejan la atrofia cerebral y la progresión de la EM, lo que ofrece una valiosa ventana a la neurodegeneración y la eficacia del tratamiento. Los biomarcadores de fluidos corporales, como la luz de los neurofilamentos en la sangre y los marcadores de activación inmunitaria y daño neuronal en el líquido cefalorraquídeo están surgiendo como herramientas importantes para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la EM progresiva. Los resultados informados por los pacientes capturan la experiencia única de las personas con EM, lo que es de particular importancia en las formas progresivas de la enfermedad. Estas evaluaciones pueden ayudar a evaluar los síntomas ocultos, como la fatiga y el deterioro cognitivo, y se están volviendo vitales en los ensayos clínicos y la práctica habitual.

Comi, G., Dalla Costa, G., Stankoff, B. et al. Assessing disease progression and treatment response in progressive multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 20, 573–586 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01006-1>

El virus de la rubéola podría aumentar el riesgo de Esclerosis Múltiple

La seropositividad al virus de la rubéola (RV) aumenta el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (EM), según una nueva investigación. El estudio de casos y controles del biobanco sueco analizó la seropositividad al RV en individuos vacunados y no vacunados antes del inicio clínico de la EM. Los resultados mostraron que las personas con EM tenían mayor serorreactividad al RV que las personas sin EM. Además, la seropositividad al RV se asoció con un mayor riesgo de desarrollar EM en individuos no vacunados. El hallazgo se suma a la creciente evidencia de desencadenantes virales de la EM más allá del virus de Epstein-Barr.

Kiani, L. Rubella virus might increase risk of MS. Nat Rev Neurol 20, 505 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01009-y>

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Terapia Génica en Esclerosis Lateral Amiotrófica

La causa genética más común de la demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una expansión de repetición intrónica G4C2 en C9orf72. Las repeticiones experimentan una transcripción bidireccional para producir especies de ARN repetidas con sentido y antisentido, que son traducidos en proteínas repetidas de dipéptidos (DPR). Como la toxicidad se ha asociado con el ARN y las DPR derivados de repeticiones tanto sentido como antisentido, la selección de ambas cadenas puede proporcionar la estrategia terapéutica más eficaz. Los sistemas CRISPR-Cas13 maduran sus propios conjuntos de guías, lo que permite la selección de varias especies de ARN a partir de una única construcción. **Liam Kempthorne, Deniz Vaizoglu, Alexander J. Cammack, Mireia Carcolé, Martha J. Roberts, Alla Mikheenko y colegas** demuestran que la variante CasRx de CRISPR-Cas13d reduce eficazmente las transcripciones de repeticiones sentido y antisentido de C9orf72 sobreexpresadas y los DPR en células HEK. En líneas neuronales iPSC derivadas de pacientes con C9orf72, CRISPR-CasRx reduce los ARN repetidos sentido y antisentido endógenos y los DPR y protege contra la excitotoxicidad inducida por glutamato. La administración de CRISPR-CasRx mediante AAV a dos modelos de ratón con repetición C9orf72 distintos redujo significativamente tanto la repetición sentido como la antisentido. Esto resalta el potencial de los sistemas CRISPR dirigidos al ARN como terapias para la ELA/FTD C9orf72.

Kempthorne, L., Vaizoglu, D., Cammack, A.J. et al. Dual-targeting CRISPR-CasRx reduces C9orf72 ALS/FTD sense and antisense repeat RNAs in vitro and in vivo. Nat Commun 16, 459 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55550-x>.

Un sistema CRISPR-Cas13 de alta fidelidad mejora las anomalías asociadas con la ELA/DFT vinculada a C9ORF72

Una expansión anormal de una repetición de hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el gen C9ORF72 es la causa genética más común de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT), dos trastornos neurodegenerativos debilitantes impulsados en parte por mecanismos de ganancia de función que involucran formas transcritas de la expansión repetida. Mediante el uso de una variante de Cas13 con efectos colaterales reducidos, **Tristan X. McCallister, Colin K. W. Lim, Mayuri Singh, Sijia Zhang, Najah S. Ahsan, William M. Terpstra, Alisha Y. Xiong, M. Alejandra Zeballos C, Jackson E. Powell, Jenny Drnevich, Yifei Kang y Thomas Gaj** desarrollaron un sistema CRISPR de alta fidelidad dirigido al ARN para ELA/DFT vinculada a C9ORF72. Cuando se administró al cerebro de un modelo de roedor transgénico, esta plataforma basada en Cas13 frenó la expresión del ARN que contiene la repetición G4C2 sin afectar los niveles normales de C9ORF72, lo que a su vez disminuyó la formación de focos de ARN, redujo la producción de una proteína de repetición dipeptídica y revirtió los déficits transcripcionales. Este sistema de alta fidelidad poseía una especificidad mejorada en todo el transcriptoma en comparación con su forma nativa y la focalización mediada en células similares a neuronas motoras derivadas de un paciente con ELA. Estos resultados sientan las bases para la implementación de tecnologías CRISPR dirigidas al ARN para ELA/DFT vinculada a C9ORF72.

McCallister, T.X., Lim, C.K.W., Singh, M. et al. A high-fidelity CRISPR-Cas13 system improves abnormalities associated with C9ORF72-linked ALS/FTD. Nat Commun 16, 460 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55548-5>.

Transporte de colesterol muscular alterado en la ELA

Un artículo publicado recientemente en *Brain* indica que el transporte de colesterol muscular está desregulado en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En biopsias de tejido muscular esquelético de pacientes con ELA, los investigadores encontraron evidencia de acumulación de colesterol lisosomal, que aumentó con la gravedad de la enfermedad y se asoció con la sobreexpresión de los genes transportadores de colesterol lisosomal *NPC1* y *NPC2*. Los niveles de ARNm de *NPC2* también aumentaron en muestras musculares de portadores presintomáticos de mutaciones relacionadas con la ELA, lo que sugiere que la desregulación del transporte de colesterol ocurre temprano en el curso de la enfermedad y podría representar un nuevo objetivo terapéutico.

Wood, H. Altered muscle cholesterol transport in ALS. Nat Rev Neurol 20, 643 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01029-8>

Los mecanismos cerebro-cuerpo contribuyen al dimorfismo sexual en la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más común de enfermedad de la neurona motora humana. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores, que conduce a una debilidad motora generalizada y, en última instancia, a una parálisis respiratoria y la muerte en un plazo de 3 a 5 años. La enfermedad está determinada por la genética, la edad, el sexo y los factores estresantes ambientales, pero no existe cura ni biomarcadores de rutina para la enfermedad. Los varones tienen una mayor propensión a desarrollar ELA y una manifestación diferente del fenotipo de la enfermedad que las mujeres. Sin embargo, los mecanismos que subyacen a estas diferencias sexuales siguen siendo un misterio. **Sarah M. Jacob, Sukyoung Lee, Seung Hyun Kim, Keith A. Sharkey, Gerald Pfeffer y Minh Dang Nguyen** resumen la epidemiología de la ELA, examinan la presentación sexualmente dimórfica de la enfermedad y destacan las variantes genéticas y las vías moleculares que podrían contribuir a las diferencias sexuales en humanos y modelos animales de ELA. Proponen la idea de que el dimorfismo sexual en la ELA surge de las interacciones entre el SNC y los órganos periféricos, que involucran los sistemas vascular, metabólico, endocrino, musculoesquelético e inmunológico, que son sorprendentemente diferentes entre los individuos masculinos y femeninos. Finalmente, revisan la respuesta a los tratamientos en la ELA y analizamos el potencial para implementar futuras estrategias terapéuticas personalizadas para la enfermedad.

Puntos clave: Los mecanismos moleculares que subyacen a las diferencias sexuales en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), en particular la mayor prevalencia y el inicio más temprano en los individuos masculinos que en las mujeres, son poco conocidos. Los mecanismos de la enfermedad están modulados por la edad, la genética y factores ambientales que interactúan para producir una amplia gama de fenotipos de ELA con diferencias en la presentación de los síntomas y en el inicio y la duración de la enfermedad. Las interacciones entre los sistemas nerviosos y los órganos y sistemas periféricos que son sorprendentemente diferentes entre sexos en términos de firma molecular y fisiología son clave para nuestra comprensión del dimorfismo sexual en la ELA. El aprovechamiento de las interacciones cerebro-cuerpo podría permitir la identificación de biomarcadores y ofrecer nuevas vías para el tratamiento de la ELA.

Rektorová, I. Non-invasive stimulation for treating cognitive impairment in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 20, 445–446 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00976-6>

Depresión

Depresión en la enfermedad de Alzheimer

La depresión y la enfermedad de Alzheimer (EA) son importantes preocupaciones de salud pública. En las últimas décadas, se ha reconocido ampliamente la existencia de un vínculo entre ambas entidades patológicas, pero la naturaleza compleja de esta relación exige una mayor aclaración. Algunas pruebas indican que la depresión en la mediana edad puede ser un factor de riesgo de la EA, mientras que un curso crónico de depresión en la vejez puede ser un precursor o un síntoma de la demencia. Recientemente, se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la relación bidireccional entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer, entre ellos la predisposición genética, la desregulación inmunitaria, la acumulación de biomarcadores relacionados con la enfermedad de Alzheimer (p. ej., amiloide- β y tau) y alteraciones en la estructura cerebral. En consecuencia, se han sugerido numerosos enfoques terapéuticos, como tratamientos farmacológicos, psicoterapia e intervenciones en el estilo de vida, como posibles medios para interferir en estas vías. Sin embargo, la literatura actual sobre este tema sigue estando fragmentada y carece de una revisión exhaustiva que caracterice la asociación entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer. **Yu-Yuan Huang, Yi-Han Gan, Liu Yang, Wei Cheng y Jin-Tai Yu** abordan estas lagunas proporcionando una descripción general de la coocurrencia y la relación temporal entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer, así como explorando sus mecanismos subyacentes. También examinan los regímenes terapéuticos actuales para la depresión y sus implicaciones para el manejo de la enfermedad de Alzheimer y esbozan los desafíos clave que enfrenta el campo.

Huang YY, Gan YH, Yang L, Cheng W, Yu JT. Depression in Alzheimer's Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. Biol Psychiatry. 2024;95(11):992-1005. [doi:10.1016/j.biopsych.2023.10.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008)

Depresión resistente al tratamiento en adultos mayores

Una mujer de 67 años con antecedentes de obesidad, dolor lumbar crónico y episodios recurrentes de depresión mayor presenta síntomas depresivos leves de más de 2 años de duración, con empeoramiento de los síntomas en los últimos 4 meses. Recibía sertralina en una dosis estable de 100 mg por día hasta hace 3 meses, cuando se presentó inicialmente por el empeoramiento de sus síntomas depresivos. En ese momento, se redujo la dosis de sertralina y se inició un tratamiento con bupropión de liberación prolongada (bupropión XL) en dosis de 150 mg diarios y se aumentó a 300 mg diarios 3 semanas después. A pesar de haber tomado la dosis más alta de bupropión XL durante más de 2 meses, la paciente continúa con bajo estado de ánimo, pérdida de interés en las actividades placenteras habituales, problemas para conciliar el sueño, vigilia varias veces durante la noche, disminución de la energía, falta de apetito, dificultad para concentrarse y pensamientos intrusivos de estar “mejor muerta”, pero no tiene pensamientos suicidas activos. Su puntuación en el cuestionario de salud del paciente de nueve preguntas (PHQ-9) es 17 (en una escala de 0 a 27, donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de los síntomas depresivos). **David C Steffens** analiza cómo debería ser evaluada y tratada esta paciente.

Los trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión mayor, el trastorno depresivo persistente (también conocido como distimia) y la depresión subsindrómica son comunes entre los adultos mayores y se asocian con malos resultados de salud y mala calidad de vida. La respuesta al tratamiento antidepresivo inicial en ensayos clínicos que involucran a personas mayores varía del 35 al 73%. Los factores relacionados con la mala respuesta y la depresión resistente al tratamiento incluyen afecciones médicas crónicas, presencia de enfermedad cerebrovascular, ansiedad coexistente, distimia crónica concomitante, abuso de sustancias y duelo.

Existe un amplio consenso para definir la depresión resistente al tratamiento a lo largo de la vida como una falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados de antidepresivos en un solo episodio. Aunque los médicos adoptan una definición que especifica el fracaso del tratamiento de al menos dos clases diferentes de antidepresivos, no hay un consenso actual sobre este matiz. Por lo general, se considera que un ensayo suficiente de una dosis terapéutica es de 8 semanas. Las definiciones de depresión resistente al tratamiento se centran en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y no incluyen la falta de respuesta a la psicoterapia (recomendada como tratamiento inicial para la depresión leve a moderada), la terapia electroconvulsiva (TEC) o la estimulación magnética transcraneal (EMT). La variación diagnóstica en relación con la depresión resistente al tratamiento puede afectar las estimaciones precisas de la prevalencia y el pronóstico de la enfermedad y puede conducir a recomendaciones de tratamiento inconsistentes en las distintas guías. Los niveles de respuesta se definen en función de las guías: una disminución en la gravedad de los síntomas del 25% o menos indica falta de respuesta, una disminución del 26 al 49% indica respuesta parcial, una disminución del 50% o más indica respuesta y la presencia de muy pocos síntomas o ninguno indica remisión.

Steffens DC. Treatment-Resistant Depression in Older Adults. N Engl J Med. 2024;390(7):630-639. doi:10.1056/NEJMcp2305428

Esquizofrenia

Identificación y tratamiento de personas con esquizofrenia de inicio temprano

Aproximadamente el 8% de los pacientes con esquizofrenia son diagnosticados antes de los 18 años y el 18% experimenta sus primeros síntomas antes de los 18 años. **Christoph U Correll, Celso Arango, Birgitte Fagerlund, Silvana Galderisi, Martien J Kas y Stefan Leucht** exploran el manejo de pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (EOS) y esquizofrenia de inicio en la infancia (COS) desde el diagnóstico hasta su transición a entornos de atención para adultos. El diagnóstico temprano de la esquizofrenia en niños y adolescentes es esencial para mejorar los resultados, pero los retrasos son comunes debido a la superposición de los síntomas con fenómenos del desarrollo y otras condiciones psiquiátricas, incluido el uso de sustancias, y la falta de conocimiento de los médicos. Una vez diagnosticado, el tratamiento antipsicótico es clave, y generalmente se prefieren agentes específicos de segunda generación debido a una mejor tolerabilidad y su base de evidencia de eficacia más amplia en jóvenes. La dosis debe individualizarse cuidadosamente, considerando las diferencias relacionadas con la edad en el metabolismo de los fármacos y la propensión a los efectos secundarios. Los médicos deben estar atentos para detectar la falta de respuesta temprana y considerar el cambio o la escalada de dosis cuando sea apropiado. Dado que la edad temprana de inicio de la enfermedad es un factor de riesgo constante para la esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS), los médicos deben ser competentes en el diagnóstico de TRS y el uso de clozapina. Dado que la COS y la EOS están asociadas con déficits cognitivos y deterioro del funcionamiento, se deben considerar intervenciones psicosociales para mejorar el funcionamiento general y la calidad de vida. Los buenos resultados a largo plazo dependen de la participación continua en el tratamiento, y la transición exitosa de la atención pediátrica a la atención para adultos requiere una planificación cuidadosa, una preparación temprana y la colaboración entre los médicos pediátricos y los médicos de adultos. El objetivo de los resultados funcionales y la calidad de vida, además de la remisión de los síntomas, puede mejorar el bienestar general del paciente. Se necesitan evaluaciones integrales, evaluaciones específicas para cada edad e intervenciones específicas para abordar los desafíos únicos de la EOS y la COS.

Correll CU, Arango C, Fagerlund B, Galderisi S, Kas MJ, Leucht S. Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2024;82:57-71. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.02.005

La génesis de la esquizofrenia

La esquizofrenia se considera habitualmente un trastorno del desarrollo neurológico, pero el papel del desarrollo cerebral en un trastorno que normalmente se diagnostica durante los primeros años de la vida adulta es enigmático. **Rebecca Birnbaum y Daniel R Weinberger** revisan el modelo de desarrollo neurológico de la esquizofrenia con información genómica de los estudios de asociación genética clínica de la esquizofrenia más recientes, análisis transcriptómicos y epigenómicos de estudios cerebrales *post mortem* humanos y análisis de modelos celulares que recapitulan el desarrollo neurológico. Los nuevos conocimientos sobre el riesgo genético de la esquizofrenia siguen convergiendo en el desarrollo cerebral, en particular en las etapas tempranas del desarrollo cerebral, que pueden verse perturbadas y desviarse de un curso normativo típico, lo que da lugar a la sintomatología clínica de la esquizofrenia. Como explican los autores, es probable que el riesgo genético de la esquizofrenia sea dinámico y dependiente del contexto, y que sus efectos varíen espaciotemporalmente a lo largo del continuo del desarrollo neurológico. La optimización de las estrategias terapéuticas para el colectivo heterogéneo de personas con esquizofrenia probablemente se oriente mediante el aprovechamiento de los marcadores de riesgo genético y los conocimientos funcionales derivados, mucho antes de la aparición de la psicosis. En última instancia, en lugar de centrarse en la intervención terapéutica durante la adolescencia o la edad adulta, los principios de predicción y profilaxis en las etapas pre, perinatal y neonatal pueden ser los que mejor se adapten a la biología de la esquizofrenia para abordar las perturbaciones de las etapas tempranas que alteran la trayectoria normativa del desarrollo neurológico.

Birnbaum R, Weinberger DR. The Genesis of Schizophrenia: An Origin Story. Am J Psychiatry. 2024;181(6):482-492. doi:10.1176/appi.ajp.2024.0305

Epilepsia en pacientes con esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico que puede derivar en epilepsia. Sin embargo, existen hallazgos limitados sobre el tema. **Naoto Adachi y Masumi Ito** proporcionan una perspectiva práctica sobre la epilepsia en pacientes con esquizofrenia utilizando los sistemas de tratamiento actuales para la epilepsia. Si bien ha habido un debate sobre la relación entre la epilepsia y la esquizofrenia, es decir, antagonismo, afinidad y coincidencia, estudios de cohorte recientes de gran tamaño han revelado una alta frecuencia de epilepsia en pacientes con esquizofrenia (4-5 veces mayor que la de la población general). La alta incidencia observada probablemente se deba a la bidireccionalidad entre la epilepsia y la esquizofrenia y otras afecciones relacionadas con la esquizofrenia, como los fármacos antipsicóticos (APD), el abuso de sustancias y los traumatismos craneoencefálicos. En cuanto a la sintomatología de la epilepsia, solo un estudio de pequeño tamaño mostró que las convulsiones de los pacientes con esquizofrenia son equivalentes a las de los pacientes sin esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia presentan la primera convulsión a los veinte años o más tarde, que en su mayoría son convulsiones focales. La mayoría de las convulsiones en pacientes con esquizofrenia se pueden controlar con fármacos antiepilépticos convencionales. Pocos pacientes con esquizofrenia desarrollan epilepsia resistente al tratamiento. Sin embargo, dado que las interacciones farmacológicas pueden ser más complicadas debido a múltiples afecciones, como la polifarmacia preexistente, el tabaquismo intenso, la alimentación irregular y los trastornos metabólicos comórbidos, se requiere un control cauteloso de los síntomas clínicos. Para mejorar el control de las convulsiones y la adherencia, también se recomiendan enfoques no farmacológicos.

Las convulsiones epilépticas se han considerado ampliamente como una complicación de factores externos o iatrogénicos en la esquizofrenia. Sin embargo, los datos epidemiológicos, genéticos y del desarrollo neurológico han cambiado con respecto a este tema considerando la complejidad del vínculo bidireccional entre la epilepsia y la esquizofrenia. Drapier examina estos datos que constituyen los aspectos fisiopatológicos de esta asociación particular y detalla el impacto particular de los antipsicóticos en la aparición de convulsiones epilépticas en la esquizofrenia, así como las estrategias de manejo.

Drapier D. Schizophrenia and epileptic comorbidity. Rev Neurol (Paris). 2024;180(4):308-313. doi:10.1016/j.neurol.2024.03.002

Adachi N, Ito M. Epilepsy in patients with schizophrenia: Pathophysiology and basic treatments. Epilepsy Behav. 2022;127:108520. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108520

Trastorno de Conducta Alimentaria

Mala definición de la anorexia nerviosa

La anorexia nerviosa tiene una de las tasas de mortalidad más altas de todas las enfermedades mentales. De los que sobreviven, menos del 70% se recupera por completo, y muchos desarrollan un fenotipo más grave y persistente. Las investigaciones actuales sugieren que la genética desempeña un papel en el desarrollo y la persistencia de la anorexia nerviosa. La inclusión de participantes con enfermedades más graves y duraderas en los estudios genéticos de la anorexia nerviosa es fundamental.

Sarah Ramsay, Kendra Allison, Heide S Temples, Luigi Boccuto y Sara M Sarasua evaluaron la inclusión de participantes que cumplieran los criterios para el fenotipo de anorexia nerviosa grave y duradera en la investigación genética mediante (1) la identificación de los criterios de definición más utilizados para la anorexia nerviosa grave y duradera y (2) la realización de una revisión de la literatura sobre genética para evaluar la inclusión de participantes que cumplieran los criterios identificados.

Se realizaron búsquedas de la literatura sobre genética de 2012 a 2023 en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Web of Science. Las publicaciones se seleccionaron según la extensión de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis para revisiones de alcance (PRISMA-

ScR). Los criterios utilizados para definir el fenotipo de anorexia nerviosa grave y duradera se derivaron de la frecuencia con la que se utilizaron en la literatura desde 2017. Las publicaciones identificadas a través de la búsqueda bibliográfica se evaluaron luego para la inclusión de participantes que cumplieran estos criterios.

Los criterios más frecuentes utilizados para definir la anorexia nerviosa grave y persistente en la literatura fueron una duración de la enfermedad de ≥ 7 años, la falta de respuesta positiva a al menos dos tratamientos previos basados en evidencia, un índice de masa corporal que cumpla con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 para la anorexia nerviosa extrema y una evaluación de la gravedad psicológica y/o conductual que indique un impacto significativo en la calidad de vida. Hubo una falta de identificación e inclusión consistentes de aquellos que cumplen los criterios de anorexia nerviosa grave y persistente en la literatura genética.

Esta falta de identificación e inclusión consistentes de pacientes con anorexia nerviosa grave y persistente en la investigación genética tiene el potencial de obstaculizar el aislamiento de los *loci* de riesgo y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento más efectivas para los pacientes con anorexia nerviosa.

Ramsay S, Allison K, Temples HS, Boccuto L, Sarasua SM. Inclusion of the severe and enduring anorexia nervosa phenotype in genetics research: a scoping review. J Eat Disord. 2024;12(1):53. Published 2024 Apr 29. doi:10.1186/s40337-024-01009-9

Anorexia nerviosa infanto-juvenil

La incidencia de trastornos alimentarios en niños, principalmente anorexia nerviosa, ha aumentado drásticamente en los últimos años. Una identificación oportuna de la enfermedad se asocia con mayores tasas de recuperación. **Elena Bozzola, Sarah Barni, Maria Rosaria Marchili, Romie Hellmann, Emanuela Del Giudice, Giampaolo De Luca, Vita Cupertino y colegas** italianos estudiaron los signos y síntomas que se pueden utilizar para una detección temprana de la anorexia nerviosa en la edad pediátrica. El Grupo de Estudio de Adolescentes de la Sociedad Italiana de Pediatría realizó una revisión exploratoria de acuerdo con las pautas de extensión PRISMA para revisiones exploratorias, utilizando el término de búsqueda "anorexia nerviosa" y los siguientes filtros "revisión", "revisión sistemática", "edad 0-18", "últimos 4 años". La búsqueda estratégica produjo 657 estudios, de los cuales 52 se incluyeron en esta revisión. Se discutieron la detección y las señales de alerta en 23 informes, la genética en 12, las vías neurológicas en 11, los factores ambientales en 10 y la microbiota intestinal en 7. Se debe tener en cuenta una anamnesis fisiológica y patológica precisa, un examen físico y psicológico, incluida la percepción corporal, así como la presencia de comorbilidades, incluido el dolor abdominal funcional crónico y las enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias. La evidencia sugiere el papel de la predisposición familiar, así como de la morfología y las vías neurológicas en el desarrollo de la anorexia nerviosa. La microbiota intestinal también se ha incluido entre los posibles factores de riesgo para el desarrollo de anorexia nerviosa debido a una compleja interacción directa e indirecta entre el intestino y el cerebro. El Grupo de Estudio de Adolescentes de la Sociedad Italiana de Pediatría sugiere realizar una anamnesis familiar y personal precisa, que incluya una evaluación psicológica, así como un examen físico que incluya parámetros auxológicos como una herramienta de detección durante los controles pediátricos para explorar mejor el riesgo de desarrollar anorexia nerviosa.

Bozzola E, Barni S, Marchili MR, et al. Anorexia nervosa in children and adolescents: an early detection of risk factors. Ital J Pediatr. 2024;50(1):221. Published 2024 Oct 26. doi:10.1186/s13052-024-01796-6

Trastorno de Adicción

Genética de la adicción a los opioides

El uso indebido de opioides, la adicción y las muertes asociadas a sobredosis siguen siendo crisis de salud pública globales. A pesar de la enorme necesidad de tratamientos farmacológicos, las opciones actuales son limitadas en número, uso y eficacia. Se necesitan avances fundamentales en nuestra comprensión de la biología que impulsa la adicción a los opioides para guiar el desarrollo de terapias asistidas por medicamentos más efectivas. **Eric O Johnson, Heidi S Fisher, Kyle A Sullivan, Olivia Corradin, Sandra Sanchez-Roige, Nathan C Gaddis, Yasmine N Sami, Alice Townsend y colegas** estudiaron las características biológicas identificadas por los ómicos asociadas con la adicción a los opioides. Los GWAS recientes han comenzado a identificar asociaciones genéticas sólidas, incluidas variantes en *OPRM1*, *FURIN* y el grupo de genes *SCAI/PPP6C/RABEPK*. Un número cada vez mayor de estudios ómicos de tejido cerebral humano *post mortem* que examinan características biológicas (p. ej., modificación de histonas y expresión genética) en diferentes regiones cerebrales han identificado una amplia desregulación genética asociada con la muerte por sobredosis entre los consumidores indebidos de opioides. Metaanálisis y biología multiómica de sistemas muestran vías biológicas clave enriquecidas con genes asociados a la adicción a los opioides, que incluyen receptores específicos (por ejemplo, receptores GABAB, GPCR y Trk) vinculados a vías de señalización (por ejemplo, Trk, ERK/MAPK, orexina) que están asociadas con la plasticidad sináptica y la señalización neuronal. Los estudios que aprovechan el poder de descubrimiento agnóstico de la ómica y lo colocan dentro del contexto de la neurobiología funcional nos impulsarán hacia avances muy necesarios que cambiarán el campo, incluida la identificación de objetivos viables para el desarrollo de medicamentos para tratar esta devastadora enfermedad cerebral.

Johnson EO, Fisher HS, Sullivan KA, et al. An emerging multi-omic understanding of the genetics of opioid addiction. J Clin Invest. 2024;134(20):e172886. Published 2024 Oct 15. doi:10.1172/JCI172886

Contribución de la genética y la epigenética a hepatopatías metabólicas

La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es la enfermedad hepática más común en todo el mundo. El riesgo de desarrollar MAFLD varía entre individuos, debido a una combinación de factores genéticos ambientales heredados y adquiridos. Los estudios de asociación de todo el genoma y de secuenciación de próxima generación están llevando al descubrimiento de los determinantes genéticos comunes y raros de la MAFLD. Gracias a los grandes avances en las tecnologías genómicas y el análisis bioinformático, los factores genéticos y epigenéticos involucrados en la enfermedad se pueden utilizar para desarrollar puntajes de riesgo genético específicos para las complicaciones relacionadas con el hígado, lo que puede mejorar la estratificación del riesgo. Los factores genéticos y epigenéticos conducen a la identificación de subfenotipos específicos de MAFLD y predicen la respuesta individual a una terapia farmacológica. Además, las transcripciones variantes y las proteínas en sí mismas representan nuevos objetivos terapéuticos. **Vittoria Moretti, Stefano Romeo y Luca Valenti** revisan la investigación sobre modificadores genéticos y epigenéticos del desarrollo y la progresión de MAFLD.

La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) define la enfermedad del hígado graso relacionada con la desregulación metabólica sistémica debido a la resistencia a la insulina. MAFLD es una enfermedad multifactorial que abarca un espectro de condiciones patológicas, que van desde la esteatosis simple (MAFL), MASH y fibrosis/cirrosis que puede conducir en última instancia al carcinoma hepatocelular (HCC). Esta condición se conocía anteriormente como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), y ahora también se conoce como enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Entre 1999 y 2022, la tasa de mortalidad relacionada con MAFLD aumentó de 0.2 a 1.7 por cada 100 000 personas. Por lo tanto, se estima que el número de muertes por MAFLD aumentará junto con el riesgo de diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedad cardiovascular. Las personas con MAFLD tienen disfunción metabólica desencadenada

por el exceso de adiposidad y resistencia a la insulina, y características del síndrome metabólico que incluyen dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia y estado proinflamatorio. De hecho, un balance energético positivo debido al exceso de ingesta de alimentos y al estilo de vida sedentario conduce a un exceso de adiposidad y una posible acumulación ectópica de lípidos en el hígado y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina del tejido adiposo provoca un aumento de la lipólisis con un exceso de flujo de ácidos grasos libres (AGL) circulantes al hígado, mientras que al mismo tiempo la hiperinsulinemia promueve la lipogénesis *de novo* en los hepatocitos. Cuando la capacidad de los hepatocitos para deshacerse del exceso de lípidos mediante la secreción de lipoproteínas y la oxidación se ve superada, la acumulación de grasa hepática impulsa la lipotoxicidad, la peroxidación lipídica y la producción elevada de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, la disbiosis intestinal y la mayor permeabilidad intestinal con la translocación bacteriana al hígado contribuyen a la inflamación. En pacientes con MAFLD, la diabetes tipo 2 afecta la progresión de la enfermedad hepática y la fibrosis avanzada, lo que conduce a un riesgo importante de resultados adversos, y también se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular.

El riesgo de desarrollar MAFLD varía incluso entre personas con resistencia a la insulina, debido a una combinación de factores genéticos hereditarios y ambientales. Los factores ambientales, como el tabaquismo, la contaminación del aire y la exposición a toxinas, están implicados en el desarrollo de la enfermedad hepática. En las últimas décadas, los principales avances en las tecnologías genómicas y la bioinformática han llevado a una mejor comprensión de las causas de la enfermedad hepática. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) identificaron las principales variantes genéticas comunes que modulan el metabolismo lipídico hepatocelular. Sin embargo, en conjunto, estos *loci* explicaron menos del 25% de la heredabilidad de la enfermedad. La comprensión molecular de la enfermedad hepática continúa redefiniéndose desde la introducción de la “secuenciación de próxima generación” (NGS) en la práctica clínica, que también permite identificar variantes raras con un fuerte impacto en la función proteica y diagnosticar un número considerable de casos previamente clasificados como “criptogénicos”.

Moretti V, Romeo S, Valenti L. *The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. Hepatol Int.* 2024;18(Suppl 2):848-860. doi:10.1007/s12072-024-10667-5

Trastorno de Conducta Agresiva

Genética de la agresión infantil

La agresividad excesiva y persistente es el problema de conducta más común que conduce a derivaciones psiquiátricas entre los niños. Si bien la mitad de la variación en la agresión infantil se atribuye a factores genéticos, el mecanismo biológico y la interacción entre los genes y el entorno que da lugar a la agresión siguen siendo elusivos. **Emiko Koyama, Tuana Kant, Atsushi Takata, James L Kennedy y Clement C Zai** aportan una descripción general de los estudios que examinan la genética de la agresión infantil independientemente del diagnóstico psiquiátrico. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, PsycINFO y MEDLINE utilizando términos de búsqueda predefinidos para agresión, genes y el grupo de edad específico. De los 652 estudios inicialmente obtenidos, se extrajeron sistemáticamente ochenta y siete estudios para su revisión de texto completo y para posteriores análisis de evaluación de calidad. Los hallazgos muestran que (i) la investigación de genes candidatos, especialmente *MAOA* (17 estudios), *DRD4* (13 estudios) y *COMT* (12 estudios) sigue dominando el campo, aunque los estudios que utilizan otros diseños y métodos de investigación, incluidos los estudios de asociación de todo el genoma y epigenéticos, están aumentando, (ii) los artículos publicados tienden a ser de tamaño moderado, con métodos variables de evaluación del comportamiento agresivo y categorizaciones inconsistentes de variantes de repetición en tándem, lo que resulta en hallazgos no concluyentes de efectos genéticos principales, interacciones gen-gen y gen-ambiente, (iii) la mayoría de los estudios se realizan en participantes europeos, solo hombres o mixtos hombres-mujeres. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que revisa

sistemáticamente los efectos de los genes en la agresión juvenil. Para comprender las bases genéticas de la agresión infantil, se necesitan más investigaciones con conjuntos de muestras más amplios y diversos, evaluaciones consistentes y fiables y una definición estandarizada de los fenotipos de agresión. La búsqueda de los mecanismos biológicos que subyacen a la agresión infantil también se beneficiará de métodos de investigación más variados, incluidos estudios epigenéticos, estudios transcriptómicos, estudios del sistema genético y del genoma completo, estudios longitudinales que rastrear los cambios en los factores de riesgo/mejora y los resultados relacionados con la agresión, y estudios que examinan los mecanismos causales.

Koyama E, Kant T, Takata A, Kennedy JL, Zai CC. Genetics of child aggression, a systematic review. Transl Psychiatry. 2024;14(1):252. Published 2024 Jun 11. doi:10.1038/s41398-024-02870-7

Trastorno del Sueño

El sueño regula y selecciona memorias

¿Por qué los nuevos recuerdos no sobrescriben a los antiguos? La ciencia del sueño tiene pistas. Una investigación en ratones apunta a un mecanismo que evita el «olvido catastrófico».

Han surgido nuevas pistas sobre el misterio de cómo el cerebro evita el «olvido catastrófico»: la distorsión y sobrescritura de recuerdos previamente establecidos cuando se crean otros nuevos.

Un equipo de investigación ha descubierto que, al menos en ratones, el cerebro procesa los recuerdos nuevos y antiguos en fases separadas del sueño, lo que podría evitar la mezcla entre ambos. Suponiendo que el hallazgo se confirme en otros animales, «apuesto todo mi dinero a que esta segregación también ocurrirá en humanos», dice György Buzsáki, neurocientífico de sistemas de la Universidad de Nueva York. Esto se debe a que la memoria es un sistema evolutivamente antiguo.

Los científicos saben desde hace mucho tiempo que, durante el sueño, el cerebro "reproduce" experiencias recientes: las mismas neuronas que participaron en una experiencia se activan en el mismo orden. Este mecanismo ayuda a solidificar la experiencia como recuerdo y a prepararla para el almacenamiento a largo plazo. Para estudiar la función cerebral durante el sueño, el equipo de investigación explotó una peculiaridad de los ratones: sus ojos están parcialmente abiertos durante algunas etapas del sueño. El equipo monitorizó un ojo de cada ratón mientras dormía. Durante una fase profunda del sueño, los investigadores observaron que las pupilas se encogían y luego volvían a su tamaño original, más grande, repetidamente, y cada ciclo duraba aproximadamente un minuto. Los registros neuronales mostraron que la mayor parte de la reproducción de experiencias del cerebro tuvo lugar cuando las pupilas de los animales eran pequeñas.

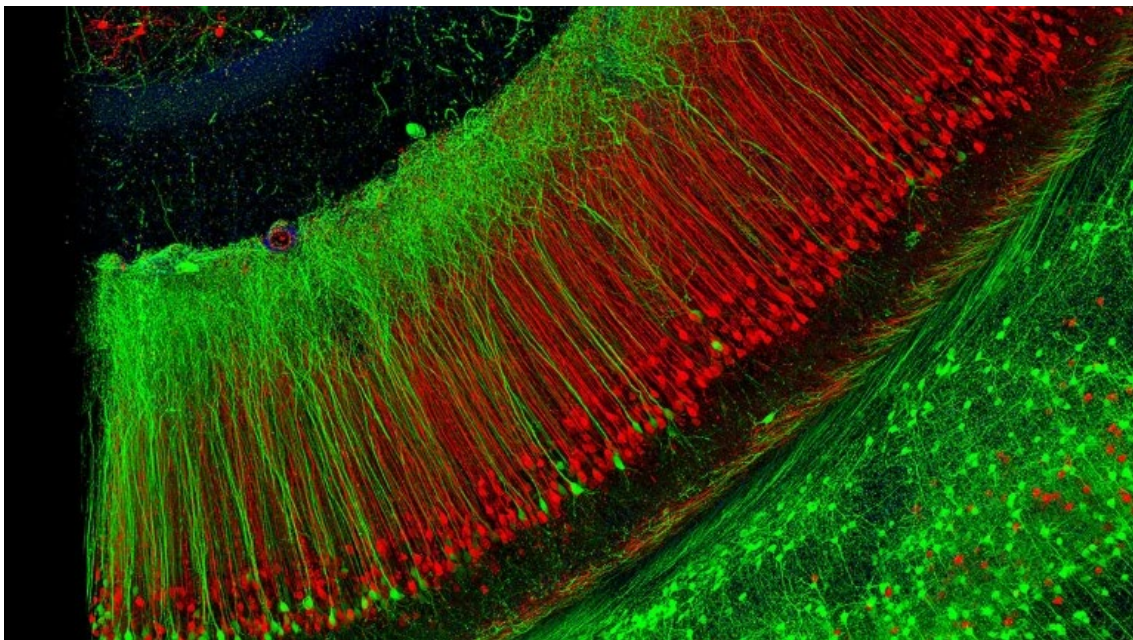
Eso llevó a los científicos a preguntarse si el tamaño de la pupila y el procesamiento de la memoria están relacionados. Para averiguarlo, emplearon una técnica llamada optogenética, que utiliza la luz para activar o suprimir la actividad eléctrica de neuronas genéticamente modificadas en el cerebro. Primero, entrenaron a ratones modificados para que encontraran un dulce escondido en una plataforma. Inmediatamente después de estas lecciones, mientras los ratones dormían, los autores utilizaron la optogenética para reducir las ráfagas de activación neuronal que se han vinculado con la repetición. Lo hicieron durante las etapas de sueño de pupila pequeña y pupila grande. Una vez despertados, los ratones habían olvidado por completo la ubicación del dulce, pero solo si se había reducido la activación durante la etapa de pupila pequeña. "Eliminamos el recuerdo", dice **Wenbo Tang**, coautor del artículo de *Nature* y neurocientífico de sistemas de la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York. Por el contrario, cuando el equipo redujo las ráfagas de activación neuronal durante la fase de pupila grande poco después de una lección, los ratones fueron directamente a la golosina, lo que dejó en claro que sus recuerdos frescos estaban intactos.

Otros experimentos del equipo demostraron que la fase de pupila dilatada del sueño tiene su propia función: ayuda a procesar los recuerdos establecidos, es decir, los que se formaron en los días previos

a una siesta, en lugar de los del mismo día. “El cerebro conservaba los recuerdos más antiguos durante este subestado de pupila grande, pero incorporaba nuevos recuerdos durante el subestado de pupila pequeña”, afirma la coautora **Azahara Oliva**, física de la Universidad de Cornell. Este sistema de dos fases es una “posible solución a este problema de cómo el cerebro puede incorporar nuevos conocimientos, pero también mantener intactos los antiguos”.

El artículo da “un paso muy importante”, afirma Maksim Bazhenov, neurocientífico de sistemas de la Universidad de California en San Diego. Muestra que el manejo de los recuerdos establecidos y los nuevos “no está todo mezclado, lo que podría conducir potencialmente a interferencias, sino que está muy bien separado en el tiempo”.

El olvido catastrófico también afecta a las redes neuronales artificiales, que son algoritmos modelados en el cerebro y que son la base de muchas de las herramientas de inteligencia artificial (IA) actuales. Los conocimientos sobre cómo el cerebro evita este problema podrían inspirar algoritmos que se puedan utilizar para ayudar a los modelos de IA a evitarlo también.



Fibras nerviosas coloreadas artificialmente en el hipocampo de un ratón, la región del cerebro donde se codifican los nuevos recuerdos. Crédito: Mark & Mary Stevens Neuroimaging & Informatics Institute/Science Photo Library

Traci Watson. *Nature*, 3 Jan 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04232-1>

Chang, H. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08340-w> (2025).

Genética de los trastornos de sueño

El sueño saludable es vital para que los humanos logren una salud óptima y longevidad. El sueño deficiente y los trastornos del sueño están fuertemente asociados con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, la importancia de un buen sueño sigue siendo poco reconocida. Los mecanismos que regulan el sueño y sus funciones en los humanos siguen siendo en su mayoría poco claros incluso después de décadas de investigación dedicada. Los avances en las técnicas de secuenciación genética y las metodologías computacionales han allanado el camino para varios enfoques de análisis genético, que han proporcionado algunas perspectivas sobre la genética del sueño humano. **Xianlin Zou, Louis J Ptáček y Ying-Hui Fu** resumen nuestro conocimiento actual de la base genética subyacente a los rasgos del sueño humano y los trastornos del sueño. También destacan el uso de modelos animales para validar los hallazgos genéticos de los estudios del sueño humano y analizan los posibles mecanismos moleculares y vías de señalización implicadas en la regulación del sueño humano.

El sueño sigue siendo uno de los fenómenos menos comprendidos de la biología; incluso su papel en la plasticidad sináptica sigue siendo discutible. Desde que se reconoció que el sueño está regulado

genéticamente, se han lanzado investigaciones intensas en dos frentes: el desarrollo de organismos modelo para descifrar los mecanismos moleculares del sueño e intentos de identificar las bases genéticas de los trastornos del sueño humanos. Hace años, Amita Sehgal y Emmanuel Mignot describieron cómo los análisis imparciales de alto rendimiento en organismos modelo estaban descubriendo mecanismos reguladores del sueño y cómo las vías, como la red del reloj circadiano y las señales específicas de neurotransmisores, han conservado los efectos sobre el sueño desde la *Drosophila* hasta los humanos. Al mismo tiempo, los estudios de asociación de todo el genoma (GWA) han descubierto ~14 *loci* que aumentan la susceptibilidad a los trastornos del sueño, como la narcolepsia y el síndrome de las piernas inquietas.

Como estado que aparentemente congela toda actividad productiva y pone a los animales en peligro de ser atrapados por depredadores, el sueño debe cumplir una función importante porque ha sobrevivido a muchos años de evolución. Sin embargo, la función del sueño y los procesos moleculares que producen la necesidad de dormir siguen siendo esquivos. En las últimas décadas, los investigadores han avanzado en el tratamiento de cuestiones fundamentales relacionadas con el sueño, y varios centros clínicos incluso han establecido el sueño como una disciplina médica independiente. Los principales avances incluyen la identificación de moléculas que regulan el sueño y la constatación de que los trastornos del sueño son extremadamente comunes y numerosos. Estos trastornos incluyen el insomnio, los trastornos respiratorios durante el sueño (la apnea del sueño), los trastornos del movimiento durante el sueño (el síndrome de piernas inquietas, los movimientos periódicos de las piernas) y los trastornos de disociación del estado sueño-vigilia (la narcolepsia), el trastorno de conducta del sueño REM (sueño con movimientos oculares rápidos), el sonambulismo.

Ahora está claro que el sueño está controlado genéticamente. Aunque los factores ambientales pueden afectar la duración e intensidad del sueño, la regulación genética se ve confirmada por la heredabilidad de los rasgos del sueño, la identificación de polimorfismos genéticos específicos que afectan a estos rasgos y la existencia de trastornos familiares del sueño. Recientemente se desarrollaron sistemas de modelos genéticos (peces cebra, moscas de la fruta y gusanos) para estudiar el sueño, y están comenzando a revelar los fundamentos moleculares del sueño. Algunos investigadores pueden cuestionar la relevancia de estos organismos modelo para el sueño de los mamíferos. Sin embargo, otros sostienen que la función y la regulación del sueño probablemente se conservan a través de la evolución y, por lo tanto, sería extraño restringir la investigación del sueño a solo unas pocas especies. Por ejemplo, algunos argumentarían que el modelo de sueño del gusano, que consiste en períodos de desarrollo de baja actividad (es decir, inactividad), es radicalmente diferente del sueño humano, pero observamos que las características del sueño varían enormemente incluso entre diferentes especies de mamíferos. De hecho, los sistemas de modelos genéticos para estudiar el sueño pueden no recapitular todos los aspectos del sueño humano, pero la predicción es que se conservarán algunas características clave.

Zou X, Ptáček LJ, Fu YH. *The Genetics of Human Sleep and Sleep Disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2024;25(1):259-285. doi:10.1146/annurev-genom-121222-120306

Sehgal A, Mignot E. *Genetics of sleep and sleep disorders. Cell.* 2011;146(2):194-207. doi:10.1016/j.cell.2011.07.004

Trastornos del Neurodesarrollo

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

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

Garcia-Cabau, C., Bartomeu, A., Tesei, G. et al. Mis-splicing of a neuronal microexon promotes CPEB4 aggregation in ASD. Nature 637, 496–503 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08289-w>

La desregulación de la señalización de mTOR es un mecanismo convergente en la lisencefalia

El desarrollo de la corteza cerebral en los seres humanos es un proceso altamente complejo y orquestado que se encuentra bajo una estricta regulación genética. Las mutaciones raras que alteran la expresión o la función de los genes pueden alterar la estructura de la corteza cerebral, lo que da lugar a una variedad de afecciones neurológicas. La lisencefalia es uno de los trastornos del espectro del cerebro liso que comprenden un grupo de malformaciones cerebrales congénitas genéticamente heterogéneas y raras que se asocian comúnmente con la epilepsia y la discapacidad intelectual. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen a la patogénesis de la enfermedad siguen siendo desconocidos. **Ce Zhang, Dan Liang, A. Gulhan Ercan-Sencicek, Aybike S. Bulut, Joelly Cortes, Iris Q. Cheng, Octavian Henegariu, Sayoko Nishimura, Xinyuan Wang, A. Buket Peksen, Yutaka Takeo y colegas** establecen la hipoactividad de la vía mTOR como un mecanismo molecular clínicamente relevante en los trastornos del espectro de la lisencefalia. Caracterizaron dos tipos de organoides cerebrales derivados de individuos con lisencefalías genéticamente distintas con una mutación recesiva en la proteína del dominio de muerte inducida por p53 1 (PIDD1) o una microdelección heterocigótica del cromosoma 17p13.3 que conduce al síndrome de lisencefalia de Miller-Dieker (MDL). Los organoides mutantes de PIDD1 y los organoides MDLS recapitulan la corteza engrosada típica de la lisencefalia humana y demuestran una desregulación de la traducción de proteínas, el metabolismo y la vía mTOR. Un activador selectivo del cerebro del complejo 1 de mTOR previene y revierte defectos celulares y moleculares en los organoides de la lisencefalia. Los hallazgos muestran que un mecanismo molecular convergente contribuye a dos trastornos del espectro de la lisencefalia genéticamente distintos.

Zhang, C., Liang, D., Ercan-Sencicek, A.G. et al. Dysregulation of mTOR signalling is a converging mechanism in lissencephaly. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08341-9>

Epilepsia

Genética molecular de la epilepsia del lóbulo temporal adquirida

El diagnóstico de epilepsia reduce enormemente la calidad de vida de un paciente y es un destino que comparten más de 50 millones de personas en todo el mundo. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se considera en gran medida una forma no genética o adquirida de epilepsia que se desarrolla como consecuencia de un traumatismo neuronal por lesión, malformaciones, inflamación o una convulsión prolongada (febril). Aunque se han realizado investigaciones exhaustivas para comprender el proceso de epileptogénesis, aún no se ha desarrollado un enfoque terapéutico para detener su manifestación o curar la enfermedad de manera confiable. **Anne-Marie Neumann y Stefan Britsch** resumen la literatura actual, basada principalmente en datos de modelos de roedores excitotóxicos, sobre los eventos celulares propuestos para impulsar la epileptogénesis y analizan en profundidad las principales vías moleculares involucradas, con un enfoque en los procesos relacionados con la neurogénesis y los factores de transcripción. Además, investigaciones recientes enfatizaron el papel del trasfondo genético para la adquisición de la epilepsia, incluidas las variantes de los genes del desarrollo neurológico. Las mutaciones en los factores de transcripción asociados pueden tener el potencial de aumentar de manera innata la vulnerabilidad del hipocampo a desarrollar epilepsia después de una lesión, una perspectiva emergente sobre el proceso epileptogénico en las formas adquiridas de epilepsia.

Neumann AM, Britsch S. Molecular Genetics of Acquired Temporal Lobe Epilepsy. Biomolecules. 2024;14(6):669. Published 2024 Jun 7. doi:10.3390/biom14060669

Autismo y epilepsia

La epilepsia es una de las comorbilidades más comunes en personas con trastornos del espectro autista (TEA). Los factores de riesgo incluyen la presencia de retraso del desarrollo/discapacidad intelectual, sexo femenino, edad y una condición genética subyacente. Debido a la mayor prevalencia de epilepsia en el TEA, es importante tener un alto índice de sospecha de convulsiones y derivar a un neurólogo si existen inquietudes. Se recomienda la realización de pruebas genéticas para todos los niños con TEA, pero se vuelve más eficaz en niños con epilepsia y TEA.

Se sabe que la epilepsia se presenta en una proporción mayor de lo esperado de personas con trastornos del espectro autista (TEA). Estudios previos de este trastorno heterogéneo han sugerido que el coeficiente intelectual (CI) puede impulsar esta relación. Debido a que la discapacidad intelectual (DI) es, independientemente del TEA, un factor de riesgo para la epilepsia, la literatura actual pone en tela de juicio la relación única, entendida desde hace mucho tiempo, entre el TEA y la epilepsia. En segundo lugar, los datos no han sido claros acerca de si la regresión del desarrollo en el TEA está asociada con la epilepsia. Utilizando dos cohortes de un registro de investigación en línea, con un total de 6975 niños con TEA, **Joshua B Ewen, Alison R Marvin, Kiely Law y Paul H Lipkin** examinaron el papel independiente de cuatro medidas de gravedad del TEA en la conducción de la relación con la epilepsia: DI, deterioro del lenguaje, gravedad de los síntomas centrales del TEA y disfunción motora, controlando dos factores relevantes conocidos: edad y sexo. También examinaron si la regresión del desarrollo y la epilepsia tienen un vínculo estadístico independiente. Los cuatro factores de gravedad del TEA mostraron asociaciones estadísticas independientes con la epilepsia en una cohorte y tres en la otra. El DI mostró el mayor riesgo relativo (RR) en ambas cohortes. Los tamaños del efecto fueron modestos. La regresión mostró de manera similar una asociación estadística independiente con la epilepsia, pero con un tamaño del efecto pequeño. El DI mostró la mayor contribución al RR para la epilepsia entre los niños con TEA. Sin embargo, otros marcadores de gravedad del TEA mostraron asociaciones estadísticas, lo que demuestra que la asociación TEA-epilepsia no es reducible al efecto del DI. Las inconsistencias en la literatura pueden deberse a estudios con potencia insuficiente, pero al avanzar con estudios más grandes, la importancia clínica y la relevancia científica pueden estar dictadas por el tamaño del efecto y no meramente por la importancia estadística.

Capal JK, Jeste SS. Autism and Epilepsy. Pediatr Clin North Am. 2024;71(2):241-252. doi:10.1016/j.pcl.2024.01.004

Ewen JB, Marvin AR, Law K, Lipkin PH. Epilepsy and Autism Severity: A Study of 6,975 Children. Autism Res. 2019;12(8):1251-1259. doi:10.1002/aur.2132

Trastornos Cerebrovasculares

Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral (HIC) es una afección devastadora asociada con una alta mortalidad y una discapacidad residual sustancial entre los sobrevivientes. Los tratamientos efectivos para las etapas agudas de la HIC son limitados. Sin embargo, los hallazgos prometedores de los ensayos aleatorizados de estrategias terapéuticas, incluidos los paquetes de atención aguda que se dirigen a las terapias de anticoagulación, el control de la presión arterial y otros parámetros fisiológicos, y los ensayos de procedimientos neuroquirúrgicos mínimamente invasivos han llevado a un renovado optimismo de que los resultados de los pacientes pueden mejorarse. Las áreas de investigación actuales para el tratamiento agudo incluyen tratamientos antiinflamatorios y hemostáticos. La implementación de estrategias efectivas de prevención secundaria requiere una comprensión de la etiología de la HIC, que involucra imágenes vasculares y del parénquima cerebral; el uso de marcadores de neuroimagen de la enfermedad de los vasos pequeños cerebrales mejora la clasificación con relevancia pronóstica. Otros datos subrayan la importancia de prevenir no solo la HIC recurrente sino también el accidente cerebrovascular isquémico y los eventos cardiovasculares en los sobrevivientes de la HIC. Los ensayos controlados aleatorios en curso y planificados evaluarán la eficacia de las estrategias de prevención, incluidos los agentes antiplaquetarios, los anticoagulantes orales o la oclusión de la orejuela auricular izquierda (en pacientes con fibrilación auricular concomitante), y el manejo óptimo de la presión arterial a largo plazo y el uso de estatinas. En conjunto, estos avances, reportados por **David J. Seiffge, Simon Fandler-Höfler, Yang Du, Martina B. Goeldlin, Wilmar M. T. Jolink, Catharina J. M. Klijn y David J. Werring**, anuncian una nueva era de mejor comprensión e intervenciones efectivas para reducir la carga de la HIC.

Puntos clave: La hemorragia intracerebral (HIC) es un tipo común y grave de accidente cerebrovascular asociado con una morbilidad y mortalidad graves. Los avances en el tratamiento agudo de la HIC, incluido el control ultra temprano de la presión arterial, la reversión de la anticoagulación y los procedimientos neuroquirúrgicos mínimamente invasivos, tienen un gran potencial para mejorar los resultados de los pacientes; los enfoques combinados podrían tener un valor particular en entornos agudos. El diagnóstico de la etiología subyacente de la HIC es crucial para comprender la causa; el diagnóstico generalmente requiere imágenes tanto vasculares como estructurales (resonancia magnética).

Las etiologías más importantes de la HIC incluyen la arteriosclerosis, la angiopatía amiloide cerebral y las causas macrovasculares. La etiología de la HIC debe determinarse para evaluar el riesgo de HIC recurrente y otros eventos vasculares, lo que informa el uso de estrategias de prevención secundaria individualizadas y decisiones sobre el uso de tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes para otras indicaciones.

Seiffge, D.J., Fandler-Höfler, S., Du, Y. et al. Intracerebral haemorrhage — mechanisms, diagnosis and prospects for treatment and prevention. Nat Rev Neurol 20, 708–723 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01035-w>

Terapia endovascular para la oclusión vertebrobasilar aguda (VERITAS)

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. **Raul G Nogueira, Tudor G Jovin, Xinfeng Liu, Wei Hu, Lucianne C M Langezaal, Chuanhui Li y colegas** agruparon los datos para estimar la seguridad y la eficacia y explorar el beneficio en subgrupos preespecificados a través de un meta-análisis de datos de pacientes individuales.

VERITAS fue una revisión sistemática y un meta-análisis que agruparon datos a nivel de paciente de ensayos que reclutaron 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; mediana 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, se encontró un beneficio clínico significativo en una variedad de pacientes con oclusión de la arteria vertebrobasilar.

Nogueira, Raul G et al. Endovascular therapy for acute vertebrobasilar occlusion (VERITAS): a systematic review and individual patient data meta-analysis. The Lancet, Volume 405, Issue 10472, 61 – 69, 2025.

El ADN libre activa el mecanismo secundario del ictus

Tras un ictus, el ADN libre circulante provoca la activación del inflamasoma en las placas ateroscleróticas que puede provocar un ictus recurrente, según ha demostrado un trabajo en un modelo de ratón. En un modelo de isquemia recurrente inducida por un ictus, el aumento de la inflamación en las placas de la arteria carótida común se debió a la activación del inflamasoma AIM2 por el ADN libre que se originó principalmente a partir de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). El aumento de la inflamación provocó la ruptura de la placa y un ictus secundario. La administración de DNasa después del ictus redujo el riesgo de eventos recurrentes en los ratones, lo que sugiere que este mecanismo podría ser objeto de tratamiento terapéutico.

Fyfe, I. Free DNA activates secondary stroke mechanism. Nat Rev Neurol 20, 569 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01020-3>

Cefalea/Migraña

Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria como diana terapéutica en la migraña

La migraña es un trastorno neurológico incapacitante que afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo. La presentación clínica se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea, que suelen ir acompañados de fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos. Aunque la patogenia de la migraña sigue sin comprenderse por completo, cada vez hay más pruebas que sugieren que moléculas de señalización específicas participan en el inicio y la modulación de los ataques de migraña. Estas moléculas de señalización incluyen el polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la hipófisis (PACAP), un péptido vasoactivo que se sabe que induce ataques de migraña cuando se administra por infusión intravenosa a personas con migraña. Los descubrimientos que vinculan al PACAP con la patogénesis de la migraña han llevado al desarrollo de medicamentos que se dirigen a la señalización del PACAP, y un ensayo de fase II ha proporcionado evidencias de que un anticuerpo monoclonal contra el PACAP es eficaz para la prevención de la migraña. **Håkan Ashina, Rune H. Christensen, Debbie L. Hay, Amaryn A. Pradhan, Jan Hoffmann, Dora Reglodi, Andrew F. Russo y Messoud Ashina** exploran los mecanismos moleculares y celulares de la señalización del PACAP, arrojando luz sobre su papel en el sistema trigémino-vascular y la patogénesis de la migraña. Luego, analizan las estrategias terapéuticas emergentes que se dirigen a la señalización del PACAP para el tratamiento de la migraña y consideran la investigación necesaria para traducir el conocimiento actual en un tratamiento para la migraña en la clínica.

Puntos clave: La señalización del polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la hipófisis (PACAP) se ha identificado como un importante contribuyente patogénico a la migraña, respaldado por evidencia de estudios tanto en animales como en humanos. La PACAP provoca vasodilatación e influye en el reclutamiento y la activación de células inmunitarias, que son procesos implicados en la fisiopatología de la migraña. La infusión intravenosa de PACAP puede inducir ataques de migraña en humanos, lo que pone de relieve su papel directo en la patogénesis de la migraña. Un anticuerpo monoclonal contra la señalización de PACAP ha demostrado ser prometedor en un ensayo de fase II para la prevención de la migraña, lo que indica posibles beneficios terapéuticos. La complejidad del papel que desempeña la PACAP en la migraña se ve subrayada por su interacción con múltiples receptores y el sistema trigémino-vascular; se necesitan más investigaciones para comprender plenamente el potencial terapéutico de actuar sobre la señalización de PACAP.

Ashina, H., Christensen, R.H., Hay, D.L. et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide signalling as a therapeutic target in migraine. Nat Rev Neurol 20, 660–670 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01011-4>

25 años de Onabotulinumtoxina A en la migraña

La onabotulinumtoxina (BTX-A) se relacionó por primera vez con efectos beneficiosos en la migraña hace 25 años y fue aprobada por la FDA para el tratamiento preventivo de la migraña crónica en 2010. Desde entonces, el tratamiento ha tenido un gran impacto en el bienestar de las personas con migraña crónica. El programa de desarrollo clínico para BTX-A y la investigación desde su aprobación han proporcionado conocimientos sobre el efecto sensorial neuromodulador de BTX-A, cómo puede controlar la migraña crónica a pesar de su acción periférica y la biología subyacente de la migraña como enfermedad. **Patricia Pozo-Rosich, Alicia Alpuente, Stephen D. Silberstein y Rami Burstein** analizaron el impacto que ha tenido la BTX-A en el tratamiento de la migraña crónica y en el campo de la investigación. Los autores también proporcionan una descripción general de las futuras direcciones de la investigación en el campo de la BTX-A en la migraña y la traducción clínica de esta investigación.

Puntos clave: Desde su aprobación para el tratamiento de la migraña crónica, la onabotulinumtoxina (BTX-A) ha afectado positivamente al bienestar de las personas con la enfermedad. El programa de desarrollo clínico para la BTX-A condujo a un cambio importante en la medida de resultado primaria utilizada en los ensayos clínicos de migraña, de la frecuencia de los ataques a la cantidad de días de

dolor de cabeza por mes. La investigación mecanicista ha proporcionado conocimientos sobre los efectos neuromoduladores y antiinflamatorios de la BTX-A, que son importantes para comprender sus efectos beneficiosos en la migraña. La BTX-A puede prevenir y revertir la sensibilización central, mejorar la frecuencia y la intensidad del dolor de cabeza y mejorar los síntomas asociados, como la ansiedad y la depresión. El dolor unilateral y una menor duración de la enfermedad son predictores clínicos de una buena respuesta al tratamiento con BTX-A. La presencia de depósitos de hierro en el núcleo rojo y la materia gris periacueductal se asocia con peores respuestas al tratamiento con BTX-A.

Pozo-Rosich, P., Alpuente, A., Silberstein, S.D. et al. Insights from 25 years of onabotulinumtoxinA in migraine — mechanisms and management. Nat Rev Neurol 20, 555–568 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41582-024-01002-5>

Psiconeurofarmacología

Efectos neuroprotectores de diversos productos naturales en trastornos neurodegenerativos

Recientemente, a medida que la sociedad envejece aceleradamente, la incidencia de enfermedades cerebrales degenerativas, comúnmente conocidas como demencias, está aumentando rápidamente. El coste social global de las enfermedades cerebrales degenerativas se estimó en aproximadamente USD 1313.4 mil millones para 55.2 millones de pacientes con demencia en 2019, lo que corresponde a un coste anual de 23 796 USD por paciente. Además, según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que el número actual de pacientes con enfermedades cerebrales degenerativas en todo el mundo es de alrededor de 55 millones. Se espera que esta cifra aumente a aproximadamente 80 millones para 2030 y 140 millones para 2050, lo que indica claramente que las enfermedades cerebrales degenerativas son una preocupación muy grave en nuestras vidas. Las enfermedades cerebrales degenerativas son resultado del envejecimiento e implican una disminución de la función de las células cerebrales, reducción del número de células neuronales, muerte de células neuronales y pérdida de la funcionalidad de las sinapsis. Aunque las causas exactas siguen sin estar claras, factores como las disfunciones de las células neuronales contribuyen al desarrollo de enfermedades como el Alzheimer (EA), el Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Las enfermedades cerebrales degenerativas tienen mecanismos patológicos que, en conjunto, conducen al daño y la muerte neuronal. Estos mecanismos incluyen el estrés oxidativo y la activación excesiva de los receptores de glutamato, que contribuyen a la lesión neuronal. La sobreproducción de ROS induce estrés oxidativo en las neuronas, generando sustancias neurotóxicas como los isoprostanos, que perjudican la función y la viabilidad neuronal. De hecho, la disfunción mitocondrial en las neuronas reduce la producción de trifosfato de adenosina (ATP), esencial para la supervivencia celular, y conduce a la muerte celular. La sobreactivación de los receptores de glutamato aumenta los niveles intracelulares de calcio, lo que provoca excitotoxicidad y daño neuronal. Además, los pacientes con estas enfermedades muestran niveles alterados de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx) en comparación con los individuos sanos, lo que cambia con la progresión de la enfermedad. La ingesta de materiales funcionales con propiedades antioxidantes ha demostrado potencial para prevenir o mejorar los síntomas en pacientes con enfermedades cerebrales degenerativas. Se ha informado a partir de ensayos controlados aleatorios que el consumo de Souvenaid®, como alimento medicinal, mejoró el rendimiento de la memoria después de 12 semanas en pacientes con EA leve. La administración del hongo melena de león (*Hericium erinaceus*) durante 49 semanas resultó en puntuaciones significativamente mejoradas en la escala de evaluación cognitiva funcional (FUCAS), así como una sensibilidad al contraste mejorada, en pacientes con EA leve en comparación con el grupo placebo. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas que utilizó monoterapia con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA) en pacientes con EA leve mostró una mejoría

mayor en la FUCAS que en los del grupo placebo. Una dosis diaria de 500 mg de *Melissa officinalis*, que contenía ácido rosmarínico, durante 24 semanas no mostró diferencias significativas en las medidas cognitivas. Sin embargo, la puntuación media del cuestionario de inventario neuropsiquiátrico (NPI-Q) mejoró en pacientes con EA leve sin ningún efecto secundario. El mecanismo de acción exacto de estos diversos productos naturales aún no se entiende completamente. Sin embargo, varios estudios han reportado que compuestos activos derivados de productos naturales, reconocidos por sus propiedades antioxidantes o antiinflamatorias, inhiben la muerte celular neuronal y mejoran significativamente los comportamientos relacionados con la función cognitiva en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. El estrés oxidativo causado por la producción excesiva de ROS juega un papel crucial en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Factores como la acumulación de proteína A β o tau, APOE ϵ 4 y agregados de α -sinucleína contribuyen al aumento de ROS, lo que lleva a disfunción mitocondrial, daño celular y muerte neuronal. ROS interrumpe las funciones neuronales al afectar la expresión de BDNF, la activación del receptor TrkB y la vía PI3K/AKT, que son esenciales para la supervivencia y plasticidad neuronal. Además, ROS activan vías inflamatorias, involucrando microglía y factores de transcripción como NF- κ B, fomentando el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Estos procesos crean un círculo vicioso de daño celular e inflamación, lo que sugiere que apuntar a la producción de ROS o la respuesta inflamatoria podría ser vital para la neuroprotección y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, estos estudios sugieren que los productos naturales pueden tener beneficios terapéuticos potenciales para las enfermedades cerebrales degenerativas.

Enfermedades degenerativas

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por la deposición excesiva de proteínas amiloide- β (A β) y tau en el cerebro. A β se genera durante la escisión de la proteína precursora amiloide (APP) por la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio β 1 (BACE1) y la γ -secretasa. En condiciones normales, A β se elimina o ayuda en la señalización y supervivencia de las neuronas en el cerebro. Sin embargo, la acumulación anormal de A β conduce a la formación de oligómeros de A β y, posteriormente, placas de A β . Los oligómeros de A β alteran directamente la función sináptica, lo que afecta la plasticidad sináptica, que es fundamental para los procesos cognitivos. Las placas A β inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de las neuronas y causan una activación excesiva de la microglía y los astrocitos, lo que desencadena respuestas inflamatorias que resultan en daño neuronal y muerte. Además, las placas A β dañan la barrera hematoencefálica (BHE), lo que permite que las impurezas penetren en el cerebro con mayor facilidad, lo que conduce a la neuroinflamación y causa daño directo a las neuronas. Se ha informado previamente que el alelo de la apolipoproteína E (APOE ϵ 4) es un factor importante en el desarrollo de la EA, ya que este gen promueve la formación de placas A β . Las proteínas tau contribuyen a mantener la morfología de las neuronas, particularmente al estabilizar los microtúbulos dentro de los axones y las dendritas para sostener las estructuras celulares. Cuando las proteínas tau en el cerebro se fosforilan excesivamente, se desprenden de los microtúbulos y se acumulan de manera anormal. Estas proteínas tau hiperfosforiladas tienen una solubilidad muy baja y forman agregados anormales dentro de las neuronas, que alteran las funciones celulares normales y perjudican la señalización neuronal, lo que conduce al daño neuronal y la muerte celular. Por este motivo, los tratamientos para la EA se han centrado en inhibir la deposición excesiva de proteínas A β y tau, lo que ha llevado al desarrollo de inhibidores de BACE1 como Verubecestat, Atabecestat y Elenbecestat, que se dirigen a la β -secretasa para escindir la APP e inhibir la producción de proteína A β . Sin embargo, estos inhibidores de BACE1 no han demostrado una eficacia terapéutica significativa en pacientes con EA avanzada, y algunos estudios previos han informado de efectos secundarios graves como empeoramiento cognitivo. Recientemente, Aducanumab y Lecanemab, terapias anti-amiloide dirigidas a las placas A β , fueron aprobadas en Estados Unidos en 2021 y 2023, respectivamente. Su mecanismo de acción implica inhibir directa o indirectamente la formación de placas de A β en el cerebro al dirigirse al A β degradado en el torrente sanguíneo. Además, los tratamientos para la EA se centran principalmente en aliviar los

síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad, y las terapias existentes utilizan principalmente inhibidores de la colinesterasa y antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). La acetilcolina es un neurotransmisor crucial para la transmisión de señales entre las células nerviosas y desempeña un papel importante en la función cognitiva. Se ha informado que en pacientes con EA, los niveles de acetilcolina se reducen significativamente. Los inhibidores de la colinesterasa representativos, como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, ayudan a mantener la concentración de acetilcolina en el espacio sináptico, mejorando así la función cognitiva. Los receptores NMDA son uno de los receptores de glutamato que se encuentran principalmente en las sinapsis de las células nerviosas y desempeñan un papel importante en el aprendizaje y la memoria. En la EA, la activación excesiva del glutamato causa neurotoxicidad, lo que provoca daño a las células nerviosas y deterioro cognitivo. Por lo tanto, los antagonistas del receptor NMDA, como la memantina, se utilizan para la EA moderada y previenen la excitación excesiva de las células nerviosas, inhibiendo así el daño a las células nerviosas.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la acumulación anormal de la proteína α -sinucleína y la disfunción de las neuronas dopaminérgicas. La α -sinucleína se encuentra en las sinapsis de las células neuronales, donde normalmente ayuda a transmitir señales entre las neuronas del cerebro. Sin embargo, la acumulación anormal de α -sinucleína conduce a la formación de cuerpos de Lewy, que interfieren con la actividad celular y dan como resultado el daño o la muerte de las células neuronales. La dopamina es un neurotransmisor esencial para la transmisión de señales y desempeña un papel crucial en el control del movimiento. Se ha informado que los niveles de dopamina en pacientes con EP se reducen significativamente en comparación con los de individuos sanos.

Los tratamientos para la EP se han desarrollado principalmente con un enfoque en el mantenimiento de los niveles de dopamina o la estimulación de los receptores de dopamina. Las terapias de reemplazo de dopamina representativas incluyen Levodopa y Carbidopa, que se convierten en dopamina en el cerebro, mejorando así las funciones motoras. Los agonistas del receptor de dopamina como Pramipexol, Ropinirol y Bromocriptina estimulan directamente los receptores de dopamina D2, imitando los efectos de la dopamina. Además, los inhibidores de la Monoaminoxidasa B (MAO-B), incluida la Selegilina, ayudan a mantener los niveles de dopamina al inhibir su degradación. En pacientes con EP, se ha informado que no solo una disminución significativa en los niveles de dopamina sino también la activación excesiva del glutamato son contribuyentes principales a la patología de la enfermedad. Por lo tanto, la Amantadina, un antagonista del receptor NMDA, previene el daño a las células nerviosas y alivia los síntomas motores al suprimir la activación excesiva del glutamato. Se han realizado investigaciones recientes sobre terapias que inhiben o eliminan la acumulación de α -sinucleína, lo que sugiere que estos enfoques terapéuticos tienen el potencial de tratar la causa subyacente de la EP.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es causada por factores genéticos, específicamente a través de mecanismos tóxicos dentro de las neuronas debido a la expansión anormal de repeticiones CAG en la proteína huntingtina (HTT). Esta condición resulta principalmente en la degeneración de neuronas en los ganglios basales, una región del cerebro responsable de funciones importantes como el aprendizaje y control motor, funciones cognitivas y regulación emocional. Un gen *HTT* normal generalmente exhibe alrededor de 10-35 repeticiones CAG; sin embargo, en individuos con EH, se observan más de 36 repeticiones. Uno de los tratamientos para la EH incluye inhibidores del transportador de dopamina como la tetrabenazina, que ayudan a aliviar los síntomas motores al agotar los niveles de dopamina. Además, se emplean medicamentos antipsicóticos como la risperidona para mejorar los síntomas psiquiátricos y conductuales. En particular, las terapias genéticas como la interferencia de ARN (ARNi) y los oligonucleótidos antisentido (ASO) muestran potencial para suprimir la expresión anormal de la proteína HTT, lo que potencialmente puede retardar o detener la progresión de la enfermedad.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, se caracteriza principalmente por la degeneración y muerte de las neuronas motoras, una característica patológica clave de la enfermedad. Las neuronas motoras desempeñan un papel crucial en el control del movimiento muscular, y su daño conduce a la debilidad y atrofia muscular. La ELA afecta tanto a las neuronas motoras superiores como a las inferiores, lo que produce síntomas como rigidez muscular, debilidad muscular y calambres musculares. La causa exacta de la ELA sigue sin entenderse por completo, pero los factores genéticos como las mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) están bien documentados. Estas mutaciones alteran la función de una enzima que neutraliza los efectos nocivos de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Los factores ambientales, incluida la exposición a metales pesados, infecciones virales y tabaquismo, también se han implicado en la enfermedad. Los mecanismos fisiopatológicos de la ELA implican una interacción compleja de factores genéticos, moleculares y celulares. Los procesos patológicos clave incluyen excitotoxicidad debido al exceso de glutamato, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, mal plegamiento de proteínas y transporte axonal deteriorado. Además, la neuroinflamación y la disfunción de las células gliales contribuyen al daño neuronal progresivo observado en la ELA. Los tratamientos representativos para la ELA incluyen Riluzol y Edaravone. Riluzol actúa inhibiendo la liberación de glutamato, reduciendo así el daño neuronal, mientras que Edaravone actúa como un antioxidante, suprimiendo el daño neuronal inducido por estrés oxidativo. La terapia génica, particularmente dirigida a corregir mutaciones del gen *SOD1* o suprimir la expresión de este gen, ofrece potencial para ralentizar o detener la progresión de la ELA.

Limitaciones de las farmacoterapias actuales en enfermedades cerebrales degenerativas

Las farmacoterapias actuales para enfermedades neurodegenerativas enfrentan limitaciones significativas. En la EA, tratamientos como los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA proporcionan alivio sintomático pero no detienen la progresión de la enfermedad, con agentes modificadores de la enfermedad emergentes que muestran problemas de eficacia y seguridad limitados. El tratamiento de la EP con agentes dopaminérgicos, agonistas de la dopamina e inhibidores de la MAO-B mejora eficazmente los síntomas motores inicialmente, pero el uso a largo plazo conduce a fluctuaciones motoras, discinesias y efectos secundarios neuropsiquiátricos sin abordar la neurodegeneración dopaminérgica subyacente. Las terapias de EH como los inhibidores del transportador de monoamina vesicular y los antipsicóticos mitigan la corea y los síntomas psiquiátricos, pero a menudo exacerban otros deterioros motores y cognitivos, sin que actualmente haya agentes capaces de dirigirse a la patología genética y neurodegenerativa de la enfermedad. En la ELA, los moduladores de glutamato y los antioxidantes extienden modestamente la supervivencia y retardan la progresión de la enfermedad, pero ofrecen un alivio sintomático mínimo y no alteran significativamente el curso de la degeneración de la neurona motora. En estas condiciones, la falta de tratamientos neuroprotectores o modificadores de la enfermedad subraya la necesidad urgente de nuevas estrategias terapéuticas.

Estrés oxidativo y daño neuronal en enfermedades neurodegenerativas

Aunque existen varios tipos de enfermedades cerebrales degenerativas, el estrés oxidativo causado por la producción excesiva de ROS, o por factores que promueven la producción de ROS en las células neuronales, es un contribuyente clave para su desarrollo. Por ejemplo, la acumulación de proteínas A β o tau puede conducir a una disfunción mitocondrial, que a su vez promueve la formación de ROS, lo que finalmente resulta en daño celular y muerte. De manera similar, el APOE $\epsilon 4$ que modula el metabolismo, la agregación y la deposición del alelo A β aumenta la vulnerabilidad de las membranas celulares al estrés oxidativo, acelerando aún más la producción de ROS. Además, se ha demostrado que los agregados de α -sinucleína mejoran la producción intracelular de ROS, lo que exacerba el daño neuronal dopaminérgico. Las ROS afectan negativamente la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación y la plasticidad sináptica de las células neuronales, principalmente al inhibir la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y alterar la fosforilación de tirosina de los receptores TrkB. Esta interferencia suprime la activación del receptor y, en consecuencia, la

función neuronal. Las ROS inhiben la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB), lo que dificulta su activación y la posterior actividad transcripcional nuclear. Se ha informado que el aumento de la producción de ROS y la posterior inhibición de la activación de la vía de señalización de la fosfoinosítido-3 quinasa/AKT (PI3K/Akt) son factores críticos en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. La vía PI3K/Akt es un regulador crítico de la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación, la motilidad y la expansión dendrítica neuronal, y es particularmente conocida por ser activada por el BDNF para mejorar la plasticidad neuronal. Por el contrario, se ha informado que la acumulación de A β asociada con la EA altera la función de la vía PI3K/Akt, lo que lleva a la pérdida de su efecto inhibitorio sobre la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β). En consecuencia, aumenta la activación de GSK-3 β , lo que a su vez mejora la señalización proapoptótica dentro de las neuronas y reduce la supervivencia celular. Además, la activación de GSK-3 β promueve la hiperfosforilación de las proteínas tau, lo que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares, acelerando el daño y la muerte neuronal, lo que avanza la progresión de la EA. De hecho, la agregación de alfa-sinucleína está fuertemente influenciada por la fuerza iónica, y hay estudios que demuestran que una fuerza iónica elevada acelera su agregación, un sello distintivo de los trastornos neurodegenerativos. De manera similar, la EA, la agregación de los miembros de la familia de proteínas S100, incluyendo S100A8, S100A9, S100A12 y S100B, está modulada por cationes divalentes como Ca²⁺, que desempeñan un papel fundamental en los procesos neuroinflamatorios. Además, los iones metálicos (Cu²⁺, Fe³⁺, Zn²⁺ y Ca²⁺) están implicados en la promoción de la oligomerización de tau, contribuyendo a la acumulación de ROS y exacerbando la neurotoxicidad. Además, las ROS pueden alterar el estado redox y la concentración de estos iones, modificando la fuerza iónica y facilitando así la agregación de proteínas, lo que acelera la formación de fibrillas neurotóxicas. Estos mecanismos se consideran críticos en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas.

Además, las ROS activan la microglía en el cerebro, que a su vez secreta citocinas proinflamatorias, amplificando aún más el estrés oxidativo. Además, las ROS activan factores de transcripción como NF- κ B, promoviendo la expresión de genes inflamatorios que exacerbaban la respuesta inflamatoria e inducen una producción adicional de ROS. La cascada NF- κ B se activa para producir beta-Secretasa 1 (BACE1), una enzima esencial en la producción de oligómeros A β . Esto crea un círculo vicioso de inflamación y daño oxidativo. Las ROS también perjudican la función mitocondrial, lo que lleva a una menor producción de ATP y una mayor generación de ROS. La disfunción mitocondrial no solo exagera la respuesta inflamatoria, sino que también aumenta la producción de mediadores inflamatorios. Además, las ROS comprometen la integridad de la barrera hematoencefálica, permitiendo que los mediadores inflamatorios externos y las células inmunes se infiltren en el cerebro. Esta afluencia amplifica la respuesta inflamatoria del cerebro e intensifica el daño neuronal. En conclusión, la interacción entre la producción de ROS y las respuestas neuroinflamatorias constituye un mecanismo patológico importante que acelera el daño neuronal. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a inhibir la producción de ROS o modular la respuesta inflamatoria pueden desempeñar un papel crucial en la neuroprotección y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Actividad neuroprotectora de las plantas medicinales

En base a los mecanismos neuroprotectores descritos previamente, una o más vías pueden proporcionar efectos neuroprotectores potenciales en estudios preclínicos. Estas vías incluyen la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) para mejorar la transmisión colinérgica, la reducción de los niveles de péptido A β y proteína tau, y la activación de la vía PI3K-AKT-GSK-3 β para mejorar la función sináptica, así como actividades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen a las neuronas. Además, la activación de la vía BDNF-TrkB-CREB para mejorar la plasticidad sináptica también puede contribuir a la neuroprotección. Estos efectos están presentes en sustancias naturales que contienen varios compuestos individuales, lo que sugiere que los productos naturales, incluidas las plantas medicinales, pueden poseer una eficacia neuroprotectora potencial.

Allium cepa

A. cepa (cebolla) es una de las plantas de condimento más importantes y se consume en todo el mundo, y es conocida por sus diversos efectos terapéuticos y farmacológicos, incluidos los efectos antimicrobianos, antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores. Perteneció a la familia Amaryllidaceae y es rica en ácido fólico, vitamina B₆, magnesio, calcio, potasio y minerales. En relación con la neuroinflamación, una patogénesis clave de la enfermedad neurodegenerativa, un estudio *in vitro* demostró que en la línea celular microglial BV2, el extracto de *A. cepa* atenuó de forma dosis-dependiente la producción de NO y la citotoxicidad inducidas por LPS, así como la regulación positiva de la expresión de iNOS, COX-2, citocinas proinflamatorias, TNF- α , IL-1 β e IL-6. Además, el extracto de *A. cepa* proporcionó protección contra la muerte celular inducida por 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+) en células N27-A al mediar el gen antiapoptótico Bcl-2 y mejorar las enzimas antioxidantes como HO-1, NQO1 y catalasa. Los resultados de la investigación de un modelo similar a la EA muestran que la fracción de acetato de etilo de *A. cepa* exhibió efectos neuroprotectores contra la acumulación de ROS inducida por A β y la citotoxicidad en células PC12. Se ha demostrado que sus efectos mejoran los comportamientos de aprendizaje y memoria en modelos de ratón con disfunción cognitiva inducida por A β al proteger la función mitocondrial y mejorar el sistema colinérgico. En otro modelo similar a la EA, un modelo de roedores inducido por estreptozotocina también exhibió importantes deterioros en el aprendizaje y la memoria, junto con estrés oxidativo y un déficit colinérgico en el cerebro, mientras que el tratamiento con *A. cepa* revirtió estos déficits a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa y la actividad antioxidante. El modelo de lesión por isquemia-reperfusión cerebral en ratones, que imita las manifestaciones clínicas de un accidente cerebrovascular humano, produce disfunciones de la memoria y sensoriomotoras, estrés oxidativo en el cerebro e infartos cerebrales. Sin embargo, el tratamiento con extracto de escamas externas de *A. cepa* revirtió estos déficits a través de sus propiedades antioxidantes.

Arctium lappa

La raíz de *A. lappa*, conocida comúnmente como bardana, se ha cultivado durante mucho tiempo en Asia como remedio popular y planta comestible. Varios estudios han informado que *A. lappa* tiene varias actividades farmacológicas, incluidas actividades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. El tratamiento con extracto de *A. lappa* mejoró el rendimiento en pruebas de laberinto en Y y de evitación pasiva en ratones con déficit de memoria inducido por A β . La arctigenina del extracto de *A. lappa* previno la lesión neuronal/sináptica inducida por LPS e inhibió los aumentos en la generación de A β y los niveles de APP y BACE1. La arctigenina inhibe los oligómeros A β al suprimir la vía de señalización AKT/mTOR en ratones transgénicos APP/PS1 con enfermedad de Alzheimer.

Panax ginseng

P. ginseng, bien conocido como una medicina herbaria tradicional, mejora la función cognitiva y alivia los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. La administración de extracto de ginseng fermentado en dosis de 400 u 800 mg/kg en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer mejoró significativamente los comportamientos relacionados con la función de la memoria utilizando la prueba de evitación pasiva y el laberinto acuático de Morris, y redujo notablemente los niveles de proteína A β 42 en el cerebro de ratones transgénicos con enfermedad de Alzheimer. De hecho, el daño neuronal inducido por oligómeros A β en ratones tratados con extracto de ginseng en dosis de 100 y 500 mg/kg mostró la restauración de la intensidad reducida de sinaptofisina y AChE en el hipocampo, lo que indica que el extracto de ginseng revierte el deterioro de la memoria en la enfermedad de Alzheimer. Los ginsenósidos, también llamados saponinas del ginseng, exhibieron actividades neuroprotectoras como antiinflamación, antioxidación, antiapoptosis, efectos similares a las hormonas y regulación de la microbiota intestinal. Recientemente, una suplementación de ginseng de 12 semanas demostró una mejor memoria en sujetos de 55 a 75 años con deterioro subjetivo de la memoria, con diferencias significativas en la mejora cognitiva y los niveles de AChE observados en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Stephania japonica

La planta *S. japonica* es una trepadora común en la familia Menispermaceae, que se encuentra principalmente en Bangladesh, donde se ha utilizado tradicionalmente para tratar el vértigo, los dolores de cabeza y los trastornos del sueño. El tratamiento con extracto de *S. japonica* restauró el aprendizaje y la memoria en ratones con deterioro de la memoria inducido por escopolamina al reducir significativamente la actividad de AChE y el estrés oxidativo. La fracción total de alcaloide de *S. japonica* demostró actividad antineuroinflamatoria a través de la inhibición de la activación de la microglía en la lesión cerebral inducida por oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) en ratas. La estefarina, un alcaloide de proaporfina de *S. japonica*, también mostró efectos neuroprotectores en un modelo de rata de células BV-2 estimuladas con MCAO y lipopolisacárido (LPS). *S. japonica* exhibió efectos neuroprotectores contra la neurotoxicidad inducida por rotenona en células SH-SY5Y.

Curcuma longa

C. longa (cúrcuma) pertenece a la familia Zingiberaceae, conocida por sus rizomas aromáticos e incluye otras plantas notables como el jengibre y el cardamomo, y ha sido ampliamente reconocida como un remedio herbal tradicional con numerosos beneficios para la salud. El extracto de *C. longa*, en dosis de 100 o 200 mg/kg, ha mostrado efectos neuroprotectores en ratones con deterioro de la memoria inducido por escopolamina, evidenciado por comportamientos mejorados en las pruebas de evitación pasiva y laberinto acuático de Morris al reducir la actividad de AChE e inducir la expresión de BDNF-CREB. La administración de 200 mg/kg de extracto de *C. longa* exhibió efectos neuroprotectores en ratas SD expuestas a trimetilestano (TMT) al prevenir el estrés oxidativo. La curcumina, un componente activo importante de *C. longa*, ha sido identificada por tener varios efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y también se ha informado que inhibe la actividad de AChE mientras exhibe efectos neuroprotectores. De hecho, una mezcla que incluía curcumina inhibió significativamente el estímulo neuroinflamatorio inducido por la exposición a A β en células THP-1. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, la administración de una formulación de curcumina a adultos de 40 a 90 años durante 12 meses resultó en cambios significativos observados a través de la Evaluación Cognitiva de Montreal.

Withania somnifera

W. somnifera (Ashwagandha), una planta medicinal utilizada en la medicina tradicional india durante más de 3000 años, está clasificada como Rasayana en Ayurveda, donde se cree que mejora la resistencia a las enfermedades, retrasa el envejecimiento y promueve el bienestar mental. Estudios clínicos y preclínicos respaldan su potencial en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos cognitivos y neurológicos, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Se ha demostrado que *W. somnifera* mejora la memoria en la disfunción cognitiva inducida por bisfenol A (BPA) en ratones al aumentar significativamente los niveles del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) a través de la inhibición de la peroxidación lipídica en el hipocampo. Withanone, un compuesto derivado de *W. somnifera*, mejoró el deterioro cognitivo al inhibir la acumulación de A β -42 y reducir los niveles elevados de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, óxido nítrico y peroxidación lipídica, así como la actividad enzimática β - y γ -secretasa. *W. somnifera* exhibe efectos neuroprotectores en un modelo MCAO de accidente cerebrovascular isquémico en ratones.

Moringa oleifera

M. oleifera, conocida como árbol de rábano picante o de baqueta, pertenece a la familia Moringaceae y tiene múltiples bioactividades, incluyendo efectos neuroprotectores, antiinflamatorios, antidepresivos y citotóxicos. En células neuronales, el extracto de *M. oleifera* mostró efectos neuroprotectores a través de sus propiedades antioxidantes. El extracto de *M. oleifera* mejora los déficits de aprendizaje y memoria en modelos de deterioro de la memoria en roedores. También previno la pérdida de proteínas sinápticas y espinas dendríticas, facilitó la depuración de A β en el hipocampo y mitigó la disfunción cognitiva en ratones transgénicos APP/PS1. Los extractos de hojas de *M. oleifera* han exhibido efectos antidepresivos y ansiolíticos, que están mediados por vías de neurotransmisores. Los compuestos aislados de *M. oleifera*, como la moringina, la astragalina y la isoquercitrina, junto con compuestos identificados que incluyen ácidos fenólicos y flavonoides (ácido clorogénico, ácido gálico, ácido ferúlico, ácido cafeico, kaempferol, quercetina, mirrecetina, (-)-epicatequina e isoquercitrina), han demostrado actividades neurofarmacológicas significativas como efectos antineuroinflamatorios y neuroprotectores.

Melissa officinalis

M. officinalis L., conocida comúnmente como melisa, bálsamo de limón o menta melisa, es una hierba medicinal comestible que pertenece a la familia de la menta Lamiaceae y a la superfamilia Nepetoideae. *M. officinalis* exhibe efectos neuroprotectores contra la apoptosis y la disfunción mitocondrial inducidas por neurotoxicidad. Sus propiedades antioxidantes han demostrado efectos protectores tanto en modelos *in vivo* como *in vitro* de lesión isquémica. En modelos de deterioro de la memoria en roedores, inducido ya sea por A β mediante inyección i.c.v. o por administración de escopolamina, el tratamiento con *M. officinalis* mejoró significativamente la función de la memoria. En otro modelo de deterioro cognitivo, el modelo de roedores inducido por estreptozotocina, el tratamiento con *M. officinalis* revirtió los déficits de aprendizaje y memoria observados en el laberinto en Y y la tarea de evitación pasiva, acompañado de una mayor expresión de BDNF y NOS en el hipocampo. Un extracto de *M. officinalis* también exhibe efectos ansiolíticos y antidepresivos, potencialmente mediados por sus propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Estudios clínicos mostraron que la suplementación con *M. officinalis* alivió el estrés, la ansiedad, la depresión y el trastorno del sueño en pacientes con quemaduras y angina estable crónica.

Salvia officinalis

S. officinalis es una planta de la familia Lamiaceae que posee propiedades farmacológicas, incluidos efectos antiinflamatorios, antinociceptivos, antioxidantes, potenciadores cognitivos y protectores contra enfermedades neurodegenerativas. El extracto de *S. officinalis* mejora los déficits de aprendizaje y memoria en modelos de roedores de deterioro cognitivo inducido por diabetes o escopolamina, con efectos antioxidantes concurrentes. Tanto el extracto de *S. officinalis* como sus componentes han demostrado propiedades inhibitorias de la colinesterasa tanto *in vitro* como *in vivo*. En consonancia con estos hallazgos, se ha informado que la suplementación con *S. officinalis* mejora la memoria y la atención en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. El extracto de *S. officinalis* ha mostrado posibles efectos terapéuticos en modelos de roedores de trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad.

Rhodiola crenulata

Las especies de *Rodiola*, pertenecientes a la familia Crassulaceae y ampliamente reconocidas en la medicina tradicional en países asiáticos y de Europa del Este, exhiben propiedades beneficiosas, que incluyen actividades antidepresivas, neuroprotectoras, antihipóxicas y antifatiga. *R. crenulata* ha demostrado una actividad antioxidante significativa y efectos preventivos contra el daño hipóxico. El daño hipóxico causa funciones cognitivas deterioradas en adultos sanos, mientras que el tratamiento con *R. crenulata* ha demostrado ser beneficioso para la función cognitiva en condiciones hipóxicas. La administración de *R. crenulata* atenuó la lesión cerebral inducida por hipoxia en modelos de roedores al reducir la acumulación de ROS y el número de células apoptóticas. Respaldando aún más sus efectos neuroprotectores, el extracto de *R. crenulata* aumentó significativamente los niveles de acetilcolina y la actividad de la colina acetiltransferasa y disminuyó la acumulación de ROS en el cerebro de modelos de roedores inyectados con A β 1-42, aliviando así los déficits de aprendizaje y memoria en estos animales modelo de EA. En modelos de roedores con envejecimiento inducido por D-galactosa, se observó apoptosis neuronal en la corteza y el hipocampo; Sin embargo, *R. crenulata* exhibió efectos antiapoptóticos al aumentar la fosforilación de la fosfoinosítido-3 quinasa/AKT (PI3K/AKT) en las neuronas.

Cinnamomum verum

La canela y su aceite esencial se utilizan predominantemente como especia y aditivo alimentario, pero también son valorados por sus potentes propiedades medicinales y aplicaciones en el cuidado de la salud. Presentan diversas actividades farmacológicas, incluidos efectos antioxidantes, antibacterianos e inmunomoduladores, así como una mejora de la función cognitiva, y demuestran posibles beneficios terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas como la EA. Por ejemplo, el aceite esencial de *C. verum* demostró una potente actividad contra la AChE y la butirilcolinesterasa (BChE), lo que sugiere su potencial para el tratamiento de pacientes con EA. La administración oral

de extracto acuoso de canela demostró efectos neuroprotectores en un modelo de rata con EA inducida por cloruro de aluminio (AlCl₃) al inhibir la formación de placas Aβ en el cerebelo. El eugenol, un compuesto activo de la canela, revirtió significativamente los déficits de memoria en el modelo de rata con EA inducida por AlCl₃. En un modelo *in vitro* de EP, el pretratamiento con *C. verum* y su principal componente bioactivo, el cinamaldehído, bloqueó eficazmente la apoptosis inducida por 6-hidroxidopamina (OHDA) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células PC12.

Vitis vinifera

V. vinifera (uva) es una de las frutas más cultivadas en el mundo, se consume fresca, seca o procesada en vino, y es valorada en la medicina tradicional por su alto contenido de polifenoles, vitaminas, minerales y ácidos orgánicos. En particular, la mayoría de los polifenoles de la uva, incluido el resveratrol, pueden atravesar la BHE en concentraciones suficientes para provocar efectos neuroprotectores y mejora cognitiva al inhibir la actividad de la acetilcolinesterasa y facilitar la eliminación de los depósitos de Aβ. El extracto de *V. vinifera* exhibe efectos protectores contra la muerte celular inducida por estrés oxidativo mediado por glutamato en células HT22 al regular positivamente las enzimas antioxidantes, incluidas la catalasa, las superóxido dismutasas (SOD), las glutatión S-transferasas (GST) y la glutatión peroxidasa (GPx). La vitisina A, un tetrámero de resveratrol derivado de la corteza del tallo de *V. vinifera*, exhibió efectos neuroprotectores significativos al mitigar la citotoxicidad inducida por H₂O₂ en células SH-SY5Y y aliviar los déficits cognitivos inducidos por escopolamina en modelos de roedores en evaluaciones de comportamiento, a través de la regulación positiva de la señalización BDNF-CREB y la potenciación a largo plazo.

Magnolia officinalis

Los neolignanos, incluidos el magnolol y el honokiol, los principales componentes activos de la corteza de *M. officinalis*, han demostrado efectos neuroprotectores a través de la regulación de la función neuronal y la supresión de la neurotoxicidad, lo que destaca su potencial para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurológicas. El pretratamiento oral con extracto de *M. officinalis* durante 3 meses inhibió el deterioro de la memoria y la acumulación de Aβ en los cerebros de ratones Tg2576, un modelo de EA. En particular, el honokiol es capaz de cruzar la BHE para ejercer efectos terapéuticos en enfermedades relacionadas con el SNC. El honokiol mejoró significativamente el deterioro cognitivo, los daños sinápticos, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en el hipocampo de ratones modelo de EA APP/PS1. El honokiol facilitó significativamente la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos primarios en oligodendrocitos maduros al aumentar la vía Akt/mTOR.

Myristica fragrans

M. fragrans pertenece a la familia Myristicaceae y se utiliza ampliamente en la medicina tradicional india para tratar diversas enfermedades. Las investigaciones han demostrado que *M. fragrans* mostró efectos neuroprotectores en la muerte celular inducida por H₂O₂ en células neuronales PC12 y efectos inhibidores de la butilcolinesterasa (BChE). El extracto metanólico de semillas de *M. fragrans* ha demostrado además efectos neuroprotectores contra el daño oxidativo, la inflamación y la apoptosis inducidos por escopolamina en el tejido cortical de ratas al revertir los marcadores de toxicidad y mejorar la actividad antioxidante. Los compuestos de *M. fragrans* exhiben actividad anticolinesterasa y modulan los niveles de neurotransmisores. Los componentes principales, miristicina, ácido mirístico y elemicina, han demostrado efectos protectores en modelos animales de epilepsia al atenuar la pérdida neuronal y la activación glial. Además, el tratamiento con extracto de semillas de *M. fragrans* también alivió los deterioros del comportamiento motor en la EP inducida por rotenona, posiblemente debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiepilépticas en las neuronas dopaminérgicas.

Vaccinium angustifolium

Varias especies de bayas son ricas en polifenoles, particularmente flavonoides, que se encuentran tanto en sus frutos como en sus hojas. Estos compuestos exhiben propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ofreciendo beneficios potenciales para mitigar el envejecimiento cerebral y abordar enfermedades neurodegenerativas. *V. angustifolium*, comúnmente conocido como arándano silvestre, es reconocido como una de las fuentes más ricas de compuestos fenólicos y se destaca por su alto contenido de antioxidantes. Se ha demostrado que los extractos tanto de la fruta como de las hojas de

V. angustifolium inhiben la muerte celular inducida por glutamato o α -sinucleína y reducen los cambios morfológicos asociados con la inflamación. La administración de extractos de *V. angustifolium* en modelos de rata con lesión por isquemia/reperfusión cerebral demostró una reducción del estrés oxidativo y de los niveles de óxido nítrico tanto en el hipocampo como en el suero, así como un agrandamiento de las regiones CA1 y CA3 del hipocampo. Estos efectos fueron acompañados por una regulación negativa de iNOS/TNF- α y una regulación positiva de la expresión de miR-146a y miR-21 en el hipocampo. Otro estudio demostró que los extractos de polifenoles de *V. angustifolium* y *Vitis vinifera* (uva francesa) exhiben efectos anti-Alzheimer. Estos extractos mostraron efectos protectores contra los aumentos inducidos por A β en los niveles de tau fosforilada y la acumulación de A β en el hipocampo, lo que resultó en mejoras en los comportamientos de aprendizaje y memoria.

Tinospora cordifolia

T. cordifolia, que pertenece a la familia Menispermaceae, posee una variedad de propiedades medicinales, que incluyen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiestrés e inmunomoduladores. Se ha demostrado que los componentes fitoquímicos identificados en *T. cordifolia*, incluidos varios polisacáridos, exhiben actividad inmunomoduladora en muchos estudios. Los extractos y compuestos de *T. cordifolia* tienen el potencial de ayudar en el manejo de enfermedades neurodegenerativas al restaurar el sistema de defensa antioxidante y eliminar los radicales libres. El extracto de butanol de *T. cordifolia* demostró efectos protectores sobre las neuronas del hipocampo, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra la muerte celular inducida por glutamato y la plasticidad deteriorada a través de la regulación positiva de la vía de señalización ERK y AKT. El pretratamiento con *T. cordifolia* en un modelo de ratón de EP inducido por rotenona mejoró la muerte neuronal dopaminérgica y la disfunción motora, lo que implicó cambios en la expresión genética relacionada con la neuroinflamación (p. ej., NF- κ B y TNF- α), disfunción mitocondrial (p. ej., Tfam) y neurotoxicidad (p. ej., Grin2A y Tiam). *T. cordifolia* también demostró mejoras en el estado de la memoria, estrés oxidativo reducido e inhibición de AChE en un modelo de rata de neurotoxicidad inducida por A β .

Arbutus unedo

A. unedo, comúnmente conocido como madroño, pertenece a la familia Ericaceae y está ampliamente distribuido en la región mediterránea. Los extractos de *A. unedo* y sus componentes tienen diversas propiedades farmacológicas, incluidas actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas y neuroprotectoras. Los frutos de *A. unedo* son ricos en compuestos polifenólicos, como ácidos fenólicos, flavonoides, antocianinas, cumarinas y quinonas, lo que les proporciona un alto potencial antioxidante, que puede contribuir a la prevención y el manejo de enfermedades neurodegenerativas. Los aceites esenciales de las hojas de *A. unedo* exhiben actividad antioxidante y actividad antiinflamatoria, así como actividad antiacetilcolinesterasa, que se asocia con aplicaciones potenciales en el tratamiento de la EA. La arbutina, uno de los compuestos bioactivos que se encuentran en *A. unedo*, reduce la acumulación de estrés oxidativo en el cerebro y alivia la disfunción cognitiva en un modelo de neurotoxicidad en ratas inducida por L-glutamato monosódico (GMS). El ácido elágico, un polifenol dietético presente en las frutas de fresa, se ha investigado ampliamente *in vivo*, y numerosos estudios informan sobre sus efectos neuroprotectores contra una variedad de neurotoxinas en modelos animales.

Juglans regia

J. regia pertenece a la familia Juglandaceae y se usa ampliamente en la medicina tradicional para una variedad de enfermedades, incluidas las enfermedades neurodegenerativas. El tratamiento con extracto de *J. regia* en un modelo de deterioro cognitivo inducido por A β mostró un efecto protector sobre el sistema antioxidante y el sistema colinérgico, lo que resultó en la mejora de los déficits de aprendizaje y memoria. Estos efectos fueron acompañados por cambios en los niveles de expresión de TNF- α , TNFR1, p-JNK, p-I κ B, COX-2, IL-1 β , p-Akt y caspasa-3 en los tejidos cerebrales. Walnut se refiere a la semilla de *J. regia*. Muchos informes han demostrado que los péptidos activos encontrados en la nuez tienen efectos contra la enfermedad de Alzheimer al inhibir la fibrilación A β y el estrés oxidativo. El hidrolizado de proteína de nuez (WPH) y su fracción de bajo peso molecular (WPHL) mejoran el estrés oxidativo inducido por LPS y los déficits de memoria en modelos de ratón. Los péptidos purificados de WPHL reducen significativamente las citocinas proinflamatorias, incluidas IL-

6, IL-1 β y TNF- α , así como la producción de ROS y la disfunción mitocondrial en células BV2 tratadas con LPS. Los ratones con deterioro cognitivo inducido por D-galactosa mostraron déficits de memoria, mientras que el co-tratamiento con péptidos derivados de nueces revirtió estos deterioros al mejorar la alteración de la barrera hematoencefálica.

Acanthopanax senticosus

A. senticosus es una hierba tradicional china ampliamente utilizada, y sus compuestos activos exhiben varias actividades biológicas, incluidos efectos neuroprotectores, antioxidantes y antifatiga. *A. senticosus*, previamente clasificado como *Eleutherococcus senticosus*, es similar al ginseng, ya que ambos pertenecen a la familia Araliaceae. *A. senticosus* tiene efectos farmacológicos positivos sobre los sistemas nervioso central e inmunológico y está asociado con la vía de señalización PI3K/AKT. Informes recientes han demostrado los efectos preventivos del extracto de *A. senticosus* contra extractos de enfermedades neurodegenerativas. La administración de extracto de *A. senticosus* en el modelo de EP inducido por MPTP mejoró significativamente la coordinación motora y alteró la expresión de proteínas en la vía de señalización PI3K/AKT y la vía de señalización del receptor de insulina en los tejidos cerebrales. El tratamiento con *A. senticosus* en el modelo de EA transgénico 5xFAD mejoró significativamente los déficits de aprendizaje y memoria, acompañados por la reversión de la expresión de ARNm de APP, NTRK1, EGFR, ESR2, GSK3B, PAK1 y la vía de señalización MAPK en el hipocampo. El tratamiento con cápsulas que contenían *A. senticosus*, Hirudo, Astmgali Radix y otros componentes en un modelo de ratón transgénico de Alzheimer APP/PS1 redujo la acumulación de placa A β , la expresión de p-Tau, la muerte celular y la neuroinflamación en el cerebro.

Rosmarinus officinalis

R. officinalis, una hierba aromática muy conocida, se ha utilizado ampliamente en la medicina tradicional. *R. officinalis* y sus metabolitos secundarios tienen propiedades neuroprotectoras a través de varios mecanismos moleculares, incluida la inhibición de la colinesterasa, la modulación del sistema dopaminérgico y la regulación de las vías oxidativas e inflamatorias. *R. officinalis* también es conocido por su potencial en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP al atenuar la apoptosis neuronal, promover la neurogénesis y mejorar la función cognitiva. En un modelo de rata de afecciones similares a la EA inducidas por escopolamina, la administración de aceite de *R. officinalis* mejoró significativamente la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo, acompañada de un aumento de la neurogénesis hipocampal y los niveles de BDNF en suero y en el hipocampo. El ácido rosmarínico, un compuesto polifenólico aislado de *R. officinalis*, exhibe un amplio espectro de actividades biológicas. En un modelo de ratón de EP inducida por MPTP, el tratamiento con ácido rosmarínico aumentó la señalización dopaminérgica y evitó la hiperlocomoción. *R. officinalis* también es bien conocido por sus efectos de mejora de la memoria, demostrados tanto *in vitro* como *in vivo*, a través de la reducción del estrés oxidativo y la mejora del sistema antioxidante mediante la modulación de vías como Keap1/Nr2.

Dong Wook Lim, Jung-Eun Lee, Changho Lee, Yun Tai Kim. *Natural Products and Their Neuroprotective Effects in Degenerative Brain Diseases: A Comprehensive Review. Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(20), 11223; <https://doi.org/10.3390/ijms252011223>.



eurospes
health

Cáncer

Refinamiento del riesgo genético y la biología del cáncer de mama mediante análisis de mapeo fino de múltiples ascendencias de 192 regiones de riesgo

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado aproximadamente 200 *loci* de riesgo genético para el cáncer de mama, pero las variantes causales y los genes diana son en su mayoría desconocidos. **Guochong Jia, Zhishan Chen, Jie Ping, Qiuyin Cai, Ran Tao, Chao Li, Joshua A. Bauer, Yuhua Xie, Stefan Ambs, Mollie E. Barnard, Yu Chen y colegas** mapearon con precisión todos los *loci* de riesgo de cáncer de mama conocidos utilizando datos de estudios de asociación de todo el genoma de 172 737 casos de cáncer de mama femenino y 242 009 controles de ascendencia africana, asiática y europea. Identificaron 332 señales de asociación independientes para el riesgo de cáncer de mama, incluidas 131 señales no informadas previamente, y para 50 de ellas, redujeron las variantes causales creíbles a una sola variante. Los análisis que integran datos de genómica funcional identificaron 195 genes de susceptibilidad putativos, enriquecidos en las vías PI3K/AKT, TNF/NF- κ B, p53 y Wnt/ β -catenina. La secuenciación de ARN de una sola célula o los datos de experimentos *in vitro* proporcionaron evidencia funcional adicional para 105 genes. Este estudio descubrió una gran cantidad de señales de asociación y genes de susceptibilidad candidatos para el cáncer de mama, descubrió la genética y la biología del cáncer de mama y respaldó el valor de incluir datos de ascendencia múltiple en los análisis de mapeo fino.

Jia, G., Chen, Z., Ping, J. et al. Refining breast cancer genetic risk and biology through multi-ancestry fine-mapping analyses of 192 risk regions. Nat Genet 57, 80–87 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41588-024-02031-y>

Evaluación funcional y clasificación clínica de variantes *BRCA2*

Las variantes de pérdida de función de la línea germinal *BRCA2*, que pueden identificarse mediante pruebas genéticas clínicas, predisponen a varios tipos de cáncer. Sin embargo, las variantes de significado incierto limitan la utilidad clínica de los resultados de las pruebas. Por lo tanto, existe la necesidad de una caracterización funcional y una clasificación clínica de todas las variantes de *BRCA2* para facilitar el tratamiento clínico de las personas con estas variantes. **Huaizhi Huang, Chunling Hu, Jie Na, Steven N. Hart, Rohan David Gnanaolivu, Mohamed Abozaid, Tara Rao, Yohannes A. Tecleab, CARRIERS Consortium, Tina Pesaran, Paulo Cilas y un nutrido grupo de colaboradores** analizaron todas las posibles variantes de un solo nucleótido de los exones 15 a 26 que codifican el punto de acceso del dominio de unión al ADN de *BRCA2* para variantes sin sentido patógenas. Para ello, utilizaron la edición genómica de saturación basada en CRISPR-Cas9 con inserción de genes endógenos de células haploides humanas HAP16. El ensayo se calibró en relación con variantes sin sentido y silenciosas y se validó utilizando estándares patogénicos y benignos de ClinVar y resultados de un ensayo funcional de reparación dirigida por homología. Las variantes (6959 de 6960 evaluadas) se asignaron a siete categorías de patogenicidad basada en un modelo bayesiano VarCall. Las variantes de un solo nucleótido que codifican variantes sin sentido con pérdida de función se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario. Los resultados del ensayo funcional se integraron en modelos de ClinGen, el Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Genética Molecular Patología para la clasificación clínica de las variantes de *BRCA2*. Con este enfoque, el 91% se clasificó como patógeno o probablemente patógeno o como benigno o probablemente benigno. Estas variantes clasificadas se pueden utilizar para mejorar el tratamiento clínico de las personas con una variante de *BRCA2*.

Huang, H., Hu, C., Na, J. et al. Functional evaluation and clinical classification of BRCA2 variants. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08388-8>

FBP1 controla la evolución del cáncer de hígado a partir de hepatocitos MASH senescentes

El carcinoma hepatocelular (CHC) se origina a partir de hepatocitos diferenciados que experimentan una proliferación compensatoria en hígados dañados por virus o esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). Si bien aumenta el riesgo de CHC, MASH desencadena la senescencia de los hepatocitos dependiente de p53, que es paralela a las roturas del ADN inducidas por la hipernutrición. Hasta ahora no estaba claro cómo se evita esta respuesta supresora de tumores para autorizar la mutagénesis oncogénica y permitir la evolución del CHC. **Li Gu, Yahui Zhu, Shuvro P. Nandi, Maiya Lee, Kosuke Watari, Breanna Bareng, Masafumi Ohira, Yuxiao Liu, Sadatsugu Sakane, Rodrigo Carlessi, Consuelo Saucedo, Debanjan Dhar y colegas** identificaron la enzima gluconeogénica fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 (FBP1) como un objetivo de p53 que está elevado en hepatocitos MASH similares a senescentes, pero suprimido a través de la hipermetilación del promotor y la degradación proteasomal en la mayoría de los CHC humanos. FBP1 disminuye primero en hepatocitos asociados a enfermedades premalignas metabólicamente estresados y células progenitoras de CHC, en paralelo a la activación protumorigénica de AKT y NRF2. Al acelerar la degradación de FBP1 y p53, AKT y NRF2 mejoran la proliferación y la actividad metabólica de los progenitores de CHC previamente senescentes. El interruptor metabólico NRF2–FBP1–AKT–p53 que revierte la senescencia y favorece la proliferación, que funciona en ratones y seres humanos, también mejora la acumulación de mutaciones somáticas inducidas por daño del ADN necesarias para la progresión de MASH a CHC.

Gu, L., Zhu, Y., Nandi, S.P. et al. *FBP1 controls liver cancer evolution from senescent MASH hepatocytes*. *Nature* 637, 461–469 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08317-9>

Quimioembolización transarterial combinada con lenvatinib más pembrolizumab en carcinoma hepatocelular

La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento estándar para el carcinoma hepatocelular no metastásico e irresecable. **Masatoshi Kudo, Zhenggang Ren, Yabing Guo, Guohong Han, Hailan Lin, Jinfang Zheng y colegas** evaluaron la adición de lenvatinib y pembrolizumab a la TACE frente a placebo dual más TACE en pacientes con carcinoma hepatocelular no metastásico e irresecable.

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 (LEAP-012), se reclutaron pacientes de 137 sitios globales en 33 países o regiones. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más con carcinoma hepatocelular no metastásico, irresecable, no susceptible de tratamiento curativo, pero con tumores susceptibles de TACE, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 y enfermedad de clase A de Child-Pugh. Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1), estratificados por sitio de estudio, nivel de α -fetoproteína, estado funcional del ECOG, grado de albúmina-bilirrubina y carga tumoral, mediante un sistema de respuesta interactivo central, para recibir TACE y lenvatinib oral (peso corporal ≥ 60 kg: 12 mg; peso corporal < 60 kg: 8 mg; una vez al día) más pembrolizumab intravenoso (400 mg una vez cada 6 semanas durante hasta 2 años) o placebo dual emparejado (oral e intravenoso). Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión (p unilateral de umbral = 0.025), según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (modificados para el estudio actual para permitir hasta cinco tumores diana en el hígado y que requieren que los nuevos tumores intrahepáticos cumplan con los criterios LI-RADS 5 para ser considerados enfermedad progresiva) mediante una revisión central independiente ciega, y la supervivencia general (p unilateral de umbral = 0.0012) en la población por intención de tratar (ITT) (es decir, todos los participantes asignados aleatoriamente al tratamiento). La seguridad se evaluó en la población tratada (es decir, todos los participantes que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento del estudio). Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04246177.

Entre el 22 de mayo de 2020 y el 11 de enero de 2023, se examinaron 847 pacientes, de los cuales 480 (57%) fueron incluidos y asignados aleatoriamente para recibir TACE más lenvatinib más pembrolizumab (n = 237) o TACE más placebo dual (n = 243; población ITT). La mediana de edad fue de 66 años (RIC 58-73), 82 (17%) de los 480 participantes eran mujeres, 398 (83%) eran hombres, 98 (20%) eran blancos, 347 (72%) eran asiáticos, cuatro (1%) eran negros o afroamericanos y cinco (1%)

eran indios americanos o nativos de Alaska. La media de seguimiento al momento del corte de los datos (30 de enero de 2024) fue de 25.6 meses (RIC 19.5-32.4). La media de supervivencia libre de progresión fue de 14.6 meses (IC del 95%: 12.6-16.7; 132 eventos [20 muertes y 112 progresiones]) con lenvatinib más pembrolizumab y de 10.0 meses (8.1-12.2; 154 eventos [ocho muertes y 146 progresiones]) con placebo (cociente de riesgos [HR] 0.66 [IC del 95%: 0.51-0.84]; p unilateral = 0.0002). 69 (29%) de 237 en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab y 82 (34%) de 243 del grupo placebo murieron, con una tasa de supervivencia general a los 24 meses del 75% (IC del 95% 68-80) en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab y del 69% (62-74) en el grupo placebo (HR 0.80 [IC del 95% 0.57-1.11]; p unilateral = 0.087). Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o peor en 169 (71%) de 237 participantes en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab y en 76 (32%) de 241 en el grupo placebo, los más comunes de los cuales fueron hipertensión (57 [24%] frente a 18 [7%]) y disminución del recuento de plaquetas (27 [11%] frente a 15 [6%]). Se produjeron muertes debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en cuatro (2%) participantes en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab (n=1 debido a insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, miositis y hepatitis inmunomediada) y uno (<1%) en el grupo placebo (debido a hemorragia del tronco encefálico).

La TACE más lenvatinib más pembrolizumab mostró una mejora clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma hepatocelular no metastásico no resecable en comparación con la TACE más placebo. La mejora numérica en la supervivencia general es alentadora, pero es necesario un seguimiento más prolongado.

Financiación: Merck Sharp & Dohme, una subsidiaria de Merck & Co, Inc, Rahway, NJ, EE. UU., y Eisai, Nutley, NJ, EE. UU.

Kudo, Masatoshi et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet, Volume 405, Issue 10474, 203 – 215, 2025.

Durvalumab con o sin bevacizumab con quimioembolización transarterial en carcinoma hepatocelular (EMERALD-1)

La quimioembolización transarterial (TACE) es el estándar de atención para pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable que es susceptible de embolización; sin embargo, la supervivencia libre de progresión media sigue siendo de aproximadamente 7 meses. **Bruno Sangro, Masatoshi Kudo, Joseph P Erinjeri, Shukui Qin, Zhenggang Ren, Stephen L Chan y colegas** evaluaron si agregar durvalumab, con o sin bevacizumab, podría mejorar la supervivencia libre de progresión.

En este estudio multirregional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 (EMERALD-1), se inscribieron adultos de 18 años o más con carcinoma hepatocelular irresecable susceptible de embolización, un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 o 1 al momento de la inscripción y al menos una lesión intrahepática medible según los criterios de evaluación de respuesta modificados en tumores sólidos (RECIST) en 157 sitios médicos, incluidos centros de investigación y hospitales generales y especializados en 18 países. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1:1), estratificados por método TACE, región e invasión de la vena porta, utilizando un sistema de respuesta de voz interactiva o respuesta web, a TACE más durvalumab más bevacizumab (1500 mg intravenoso de durvalumab una vez cada 4 semanas, luego 1120 mg de durvalumab más 15 mg/kg intravenoso de bevacizumab una vez cada 3 semanas), durvalumab más placebo (mismo régimen utilizando placebo en lugar de bevacizumab) o placebo solo (mismo régimen utilizando placebo en lugar de durvalumab y en lugar de bevacizumab). Los participantes, investigadores y aquellos que evaluaron los resultados fueron enmascarados a la asignación del tratamiento hasta el análisis de datos. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, por revisión central independiente ciega (BICR), y por RECIST versión 1.1, con durvalumab más bevacizumab *versus* placebo solo en la población por intención de tratar (ITT; es decir, todos los participantes asignados al tratamiento). Los criterios de valoración secundarios clave fueron la supervivencia libre de progresión según la BICR según RECIST versión 1.1 con durvalumab más placebo frente a placebo solo, la supervivencia general y el tiempo hasta el deterioro en determinados resultados informados por los pacientes. Se sigue haciendo un seguimiento de los participantes para

la supervivencia general, y la supervivencia general y los resultados informados por los pacientes se informarán en una publicación posterior. La seguridad se evaluó en el conjunto de análisis de seguridad, que incluyó a todos los participantes asignados al tratamiento que recibieron cualquier tratamiento del estudio (es decir, cualquier durvalumab, bevacizumab o placebo) según el tratamiento recibido. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03778957.

Entre el 30 de noviembre de 2018 y el 19 de julio de 2021, se evaluaron 887 pacientes, de los cuales 616 fueron asignados aleatoriamente a durvalumab más bevacizumab (n = 204), durvalumab más placebo (n = 207) o placebo solo (n = 205; población ITT). La media de edad fue de 65.0 años (RIC 59.0–72.0), 135 (22%) de los 616 participantes eran mujeres, 481 (78%) eran hombres, 375 (61%) eran asiáticos, 176 (29%) eran blancos, 22 (4%) eran indios americanos o nativos de Alaska, nueve (1%) eran negros o afroamericanos, uno (<1%) era nativo de Hawái u otra isla del Pacífico y 33 (5%) eran de otras razas. En el momento de corte de los datos (11 de septiembre de 2023), la media de seguimiento para la supervivencia libre de progresión fue de 27.9 meses (IC del 95%: 27.4–30.4), la media de supervivencia libre de progresión fue de 15.0 meses (IC del 95%: 11.1–18.9) con durvalumab más bevacizumab, 10.0 meses (9.0–12.7) con durvalumab y 8.2 meses (6.9–11.1) con placebo. El cociente de riesgo de supervivencia libre de progresión fue de 0.77 (IC del 95%: 0.61–0.98; p bilateral = 0.032) para durvalumab más bevacizumab frente a placebo, y de 0.94 (0.75–1.19; p bilateral = 0.64) para durvalumab más placebo frente a placebo. Los eventos adversos de grado máximo 3-4 más comunes fueron hipertensión en los participantes que recibieron durvalumab y bevacizumab (nueve [6%] de 154 participantes), anemia en los participantes que recibieron durvalumab y placebo (diez [4%] de 232 participantes) y síndrome posembolizatorio en los participantes que recibieron placebo solo (ocho [4%] de 200 participantes). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento del estudio que llevaron a la muerte ocurrieron en ninguno de los 154 participantes que recibieron durvalumab y bevacizumab, tres (1%) de los 232 que recibieron durvalumab y placebo (n = 1 para hemorragia arterial, lesión hepática y síndrome de disfunción orgánica múltiple), y tres (2%) de los 200 que recibieron placebo solo (n = 1 para hemorragia por varices esofágicas, hemorragia gastrointestinal superior y dermatomiositis).

La combinación de durvalumab más bevacizumab más TACE tiene el potencial de establecer un nuevo estándar de atención. Con un seguimiento adicional del estudio EMERALD-1, los análisis futuros, incluidos los datos finales de supervivencia general y los resultados informados por los pacientes, ayudarán a caracterizar aún más los posibles beneficios clínicos de durvalumab más bevacizumab más TACE en el carcinoma hepatocelular susceptible de embolización.

Financiación: AstraZeneca.

Sangro, Bruno Abdalla, Kathia et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet, Volume 405, Issue 10474, 216 – 232, 2025.

La GTPasa 1 (GBP-1) promueve la fisión mitocondrial en el glioblastoma

Los glioblastomas (también conocidos como glioblastomas multiformes (GBM)) son los tumores cerebrales más letales en adultos. Incluso con un tratamiento agresivo, el pronóstico es extremadamente malo. La proteína de unión a guanilato GTPasa 1 (GBP-1) contribuye al mal pronóstico del GBM al promover la migración y la invasión. La GBP-1 se localiza sustancialmente en el lado citosólico de la membrana externa de las mitocondrias en las células GBM. Debido a que la dinámica mitocondrial, en particular la fisión mitocondrial, puede impulsar la migración e invasión celular, se exploraron las interacciones potenciales entre la GBP-1 y la proteína relacionada con la dinamina mitocondrial 1 (Drp1). Drp1 es el principal impulsor de la fisión mitocondrial. Si bien GBP-1 y Drp1 tenían distribuciones puntiformes dentro del citoplasma y se localizaban en regiones del lado citoplasmático de la membrana plasmática de las células GBM, las proteínas solo estaban colocalizadas molecularmente en las mitocondrias. El fraccionamiento subcelular mostró que la presencia de niveles elevados de GBP-1 promovía el movimiento de Drp1 desde el citosol a las mitocondrias. La migración de células U251 tratadas con el inhibidor de Drp1, Mdivi-1, fue menos inhibida en las células con niveles elevados de GBP-1. Los niveles elevados de GBP-1 en las células de

GBM dieron como resultado mitocondrias más cortas y anchas, probablemente debido a la fisión mitocondrial. La fisión mitocondrial puede impulsar varios procesos celulares importantes, incluida la migración celular, la invasión y la metástasis.

La señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) desempeña un papel importante en el pronóstico del glioblastoma multiforme (GBM). Hasta el 60% de los GBM tienen EGFR de tipo salvaje amplificado o EGFRvIII mutante (amplificado o no) que impulsa su proliferación y/o invasión. Esto sugeriría que la terapia anti-EGFR sería un buen enfoque para el tratamiento de los GBM, pero desafortunadamente los tratamientos anti-EGFR no han demostrado ser eficaces en los GBM. Como consecuencia, parte de la atención se ha desplazado a la identificación de proteínas críticas de la señalización del EGFR para atacar. Una de estas proteínas es la gran GTPasa inducida por citocinas, la proteína de unión a guanilato-1 (GBP-1). La GBP-1 es parte de una gran familia de proteínas que son miembros de la superfamilia de GTPasas de dinamina. Las GBP se diferencian de la mayoría de las GTPasas al hidrolizar GTP a GDP y GMP, lo que influye en si las proteínas son monómeros, dímeros o polímeros. La GBP-1 es la más estudiada de la familia GBP. Si bien se estudia más comúnmente por su papel en las respuestas inmunitarias, el estudio de las GBP también se centra en su complicado papel en el desarrollo y la progresión del cáncer. La actividad antitumoral de la GBP-1 se destacó por primera vez por el hallazgo de que la inhibición inducida por citocinas de la proliferación inducida por el factor de crecimiento angiogénico de células endoteliales humanas cultivadas (HUVEC) resultó en la expresión de GBP-1. La expresión de GBP-1 en HUVEC inhibió su proliferación. La GBP-1 también inhibió la invasión y la capacidad angiogénica de las células endoteliales al inhibir la expresión de la metaloproteínasa de matriz-1 (MMP-1) *in vitro* y disminuir la angiogénesis *in vivo*. Los datos adicionales sobre si las GBP son protectoras o promueven la tumorigénesis son contradictorios. Los datos sugieren que las funciones de las GBP en los cánceres dependen de variables como el tipo de célula y el entorno inmunológico. Los datos sugieren que algunos de los efectos de la expresión de GBP pueden ser consecuencia de si el tumor se encuentra en un entorno impulsado principalmente por interferón frente a uno impulsado por factores de crecimiento.

La expresión de GBP-1 aumenta significativamente en los tumores GBM en comparación con los controles normales. Una alta expresión de GBP-1 en los GBM se correlacionó significativamente con una supervivencia general más corta y una supervivencia libre de pronóstico más corta. De hecho, la GBP-1 es un factor de riesgo independiente de valor pronóstico para los GBM.

La inhibición (Knockdown, KD) de GBP-1 en células GBM U87 forzadas a sobreexpresar EGFR (células U87-EGFR) resultó en una reducción de la inducción de la invasión impulsada por MMP-1 y EGF por EGF *in vitro*. La expresión forzada de GBP-1 en células A1207 promovió la invasión celular que luego fue atenuada por la KD de ARNi de MMP-1, lo que llevó a la conclusión de que GBP-1 es necesaria para la inducción de MMP-1 por EGF. La expresión forzada de GBP-1 en células GBM SHG44 (SHG44-GBP-1) y U251 (U251-GBP-1) causó un aumento modesto pero estadísticamente significativo en la migración celular y un aumento más significativo en la invasión celular *in vitro*. Ni la expresión forzada de GBP-1 en células A1207 ni la KD de GBP-1 en células U178 alteraron la proliferación celular *in vitro*. La expresión forzada de GBP-1 en células SHG44 o U251 tampoco alteró la proliferación celular *in vitro*. Curiosamente, la KD de GBP-1 en células GBM SNB19 resultó en una invasión tumoral significativamente menor que en células con shRNA de control después de un xenoinjerto intracraneal. Tanto las células SHG44-GBP-1 como las U251-GBP-1 exhibieron un mayor crecimiento tumoral y una supervivencia acortada en xenoinjertos intracraneales murinos en comparación con los controles. En conjunto, estos datos demuestran que GBP-1 promueve la migración celular y la invasión, pero no la proliferación, en células GBM *in vitro* y promueve la formación de tumores *in vivo*.

Para entender mejor cómo EGFR y GBP-1 afectan a las células GBM, se examinó el papel del mutante oncogénico de EGFR (EGFRvIII) en la promoción de las actividades de GBP-1. Se generaron xenoinjertos de GBM, se separaron en tres grupos según la expresión de EGFR y se analizaron para la expresión génica. Un grupo tenía EGFR de tipo salvaje sin amplificar, el segundo grupo tenía EGFR de tipo salvaje pero amplificado, y el tercer grupo expresó EGFRvIII con o sin amplificación. Además, el ARNm de GBP-1 regulado positivamente se correlacionó/asoció con la expresión de EGFRvIII en 20 muestras de tumores de GBM. La expresión de GBP-1 fue aproximadamente dos veces mayor en

xenografías de EGFRvIII que en xenografías con EGFR de tipo salvaje $\pm$ amplificación. La expresión forzada de EGFRvIII en células U87 GBM (U87-EGFRvIII) reguló positivamente de manera significativa GBP-1 en comparación con las células U87 de control. A diferencia del EGFR normal, el U87-EGFRvIII promovió la proliferación celular y la KD de GBP-1 en células U87-EGFRvIII inhibió significativamente el crecimiento tumoral *in vitro*. La sobreexpresión de EGFRvIII en células U87 promovió el crecimiento tumoral en ratones inoculados por vía subcutánea en comparación con las células parentales, y la KD de GBP-1 en estas células inhibió significativamente el crecimiento tumoral. La expresión elevada de GBP-1 promovió la invasión celular en inyecciones intracraneales de xenoinjerto y dio como resultado volúmenes tumorales mucho mayores. Este crecimiento e invasión elevados dieron como resultado una reducción significativa en el porcentaje de supervivencia. A diferencia del EGFR de tipo salvaje, el EGFRvIII no solo promueve la migración/invasión *in vitro*, sino que también promueve la proliferación celular.

En un esfuerzo por determinar el mecanismo o los mecanismos por los cuales GBP-1 promueve la migración/invasión celular, se analizaron las localizaciones intracelulares de GBP-1 en células GBM. Sorprendentemente, la GBP-1 se localizó fuertemente en las mitocondrias de las células GBM tanto mediante microscopía confocal como mediante fraccionamiento subcelular. Específicamente, la GBP-1 se localizó en el lado citosólico de la membrana externa de las mitocondrias. La expresión de GBP-1 resultó en la reubicación de la proteína relacionada con la dinamina mitocondrial 1 (Drp1) a las mitocondrias, donde GBP-1 y Drp1 se colocan. La expresión forzada de GBP-1 da como resultado mitocondrias más cortas y anchas. Esto fue intrigante ya que la dinámica mitocondrial está asociada con la regulación de la migración y la invasión. Este estudio muestra que la GBP-1 se localiza en las mitocondrias en las líneas celulares de GBM y puede desempeñar un papel en la regulación de su comportamiento mitocondrial para promover el acortamiento de las mitocondrias.

Ryan C. Kalb et al. *The Large GTPase Guanylate-Binding Protein-1 (GBP-1) Promotes Mitochondrial Fission in Glioblastoma*. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(20), 11236; <https://doi.org/10.3390/ijms252011236>.

Poblaciones de células supresoras de origen mieloide diferenciadas en el glioblastoma humano

El glioblastoma (GBM) es un cáncer agresivo en el que células inmunitarias se desarrollan en el cerebro y la médula espinal. Las células inmunitarias se encuentran con frecuencia en el microambiente del GBM, pero su papel en el desarrollo y la progresión del tumor no está claro. Jackson et al realizaron un análisis a gran escala para caracterizar las características transcripcionales y fenotípicas de las células inmunitarias llamadas células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) en el GBM humano. Los estudios de perfil revelaron poblaciones mieloides que se acumulaban específicamente en GBM IV agresivo de alto grado, a diferencia de los gliomas de bajo grado. Una población mieloide, las E-MDSC, definidas como un subconjunto progenitor temprano, fue altamente proliferativa y se asoció con la regulación positiva de las vías metabólicas y de hipoxia. Las E-MDSC se localizaron con una población tumoral "similar a la de las células madre", y el análisis del ligando-receptor reveló que las células tumorales producían quimiocinas que estaban vinculadas a la acumulación de E-MDSC en el microambiente tumoral y la supresión de la proliferación de células T.

El glioblastoma de tipo salvaje con isocitrato deshidrogenasa (IDH-WT) es el cáncer cerebral primario más agresivo y sigue siendo incurable a pesar de la cirugía, la radiación y la quimioterapia. Los glioblastomas tienen pocas células T infiltrantes y son refractarios a la inhibición de puntos de control, aunque son ricos en células mieloides.

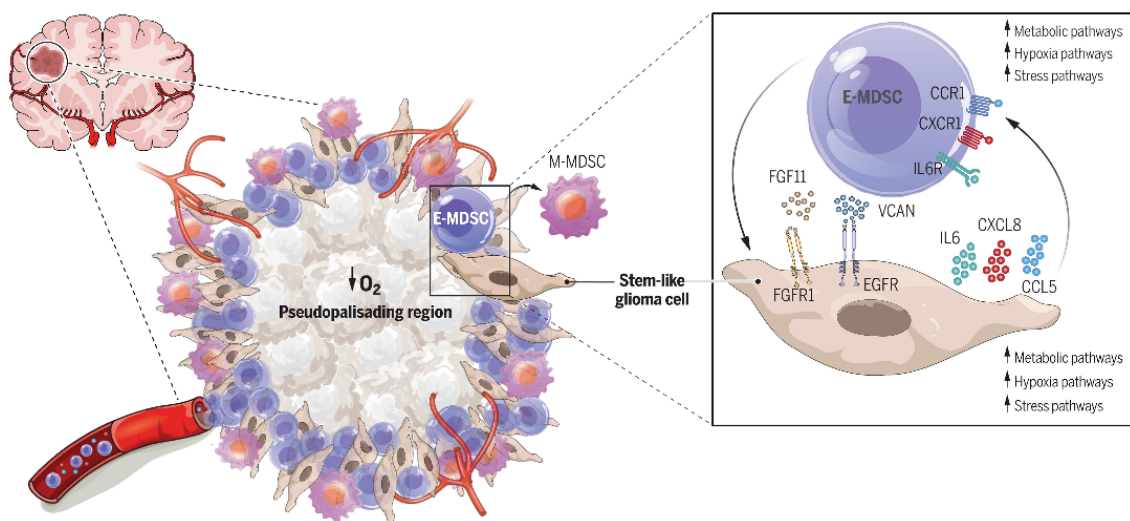
Las células mieloides asociadas a tumores consisten en una serie de fenotipos que desempeñan papeles clave en la supresión de las respuestas de las células T dentro del tumor y también modulan el crecimiento tumoral. Sin embargo, se sabe poco sobre las funciones específicas de estas diferentes poblaciones mieloides en los tumores cerebrales. Para abordar esta brecha de conocimiento, **Christina Jackson, Christopher Cherry, Sadhana Bom, Arbor G. Dykema, Rulin Wang, Elizabeth Thompson, Ming Zhang, Runzhe Li, Zhicheng Ji, Drew Pardoll y colegas** utilizaron transcriptómica unicelular y espacial combinada con análisis de proteínas por citometría de flujo de enzimas metabólicas para caracterizar

las células mieloides asociadas a gliomas en varios subtipos de gliomas difusos adultos. El análisis integrador identificó 14 subconjuntos transcripcionalmente distintos de células mieloides en los subtipos moleculares y grados de gliomas difusos adultos. Cabe destacar que dos subconjuntos, las células supresoras derivadas de mieloides tempranas (E-MDSC) y las MDSC monocíticas (M-MDSC), se encontraron exclusivamente en el glioblastoma de grado 4 IDH-WT. Las M-MDSC parecen surgir de las E-MDSC, y ambas exhiben características sólidas de anabolismo y catabolismo activos, así como respuestas a la hipoxia y al estrés celular.

La transcriptómica espacial reveló una marcada colocalización de las E-MDSC con un grupo distintivo de células de glioblastoma que exhiben programas asociados a células madre. Estas células de glioblastoma similares a células madre y las E-MDSC se encuentran específicamente en regiones pseudoempalizadas, que son características patológicas de la agresión e invasión del glioblastoma. Entre todos los glioblastomas, la firma de células madre de glioblastoma y de células E-MDSC se correlacionó con un mal pronóstico. La interacción de grupos y los análisis espaciales sugieren que las células madre de glioblastoma producen quimiocinas específicas para atraer a las E-MDSC al microambiente tumoral. Recíprocamente, las E-MDSC producen factores de crecimiento que pueden promover potencialmente el crecimiento tumoral. En particular, los autores identificaron una interacción FGF11-FGFR1 previamente desconocida como un posible impulsor principal del crecimiento del glioblastoma.

De manera inesperada, descubrieron que los astrocitomas de grado 4 con mutación IDH albergan pocas E-MDSC. En estos tumores, los promotores de los genes que codifican las quimiocinas que atraen a las E-MDSC están hipermetilados y reprimidos transcripcionalmente debido a la inhibición de la actividad de la desmetilasa del ADN dependiente de la translocación diez-once 2 (TET2) por el oncometabolito inducido por la mutación IDH, 2-hidroxisuccinato (2-HG).

Estos hallazgos en el glioblastoma IDH-WT humano respaldan un mecanismo de crecimiento tumoral impulsado por la comunicación cruzada entre las células madre embrionarias altamente metabólicas y un subconjunto de células tumorales similares a células madre. En este modelo, las células tumorales producen quimiocinas específicas que atraen a las células madre embrionarias a las regiones del tumor donde el crecimiento rápido y el consumo de oxígeno requieren una adaptación metabólica. Las células madre embrionarias, a su vez, producen factores de crecimiento que impulsan el crecimiento y la agresividad del tumor.



Christina Jackson et al. *Distinct myeloid-derived suppressor cell populations in human glioblastoma*. Science, 17 Jan 2025, Vol 387, Issue 6731. DOI: [10.1126/science.abm5214](https://doi.org/10.1126/science.abm5214)

La focalización de los condensados de FOXM1 reduce el crecimiento y la metástasis de los tumores de mama

La identificación de estructuras separadas por fases sigue siendo un desafío y actualmente faltan métodos de intervención efectivos. **Feng Xie, Xiaoxue Zhou, Yu Ran, Ran Li, Jing Zou, Shiyun Wan, Peng Su, Xuli Meng y colegas** buscaron proteínas separadas por fases en células tumorales de mama e identificaron la proteína de caja M1 (FOXM1) de cabeza de horquilla (FKH) como el candidato más destacado. El FOXM1 oncogénico se sometió a una separación de fase líquido-líquido (LLPS) con el elemento de ADN de consenso FKH y compartimentó el aparato de transcripción en el núcleo, manteniendo así la accesibilidad de la cromatina y los paisajes de superpotenciadores cruciales para el crecimiento metastásico del tumor. El análisis de una biblioteca de compuestos epigenéticos identificó a los agonistas de AMPK como supresores de la condensación de FOXM1. AMPK fosforiló a FOXM1 en la región intrínsecamente desordenada (IDR), perturbando los condensados, reduciendo la transcripción oncogénica, acumulando ADN bicatenario para estimular las respuestas inmunitarias innatas y dotando a FOXM1 discreto de la capacidad de activar expresiones génicas relacionadas con la inmunogenicidad. Al desarrollar un sistema ortogonal de expansión de código genético, los autores demostraron que una fracción de fosforilo en un sitio IDR1 específico causa repulsión electrostática, eliminando así la LLPS y la agregación de FOXM1. Se diseñó un péptido dirigido a IDR1 y que porta el residuo fosforilado por AMPK para interrumpir la LLPS de FOXM1 y se demostró que inhibe la malignidad tumoral, recupera la inmunogenicidad tumoral y mejora la inmunoterapia tumoral. En conjunto, estos hallazgos brindan información novedosa y detallada sobre la función y el mecanismo de FOXM1 y desarrollan metodologías que tienen implicaciones prometedoras en la práctica clínica.

Xie, F., Zhou, X., Ran, Y. et al. Targeting FOXM1 condensates reduces breast tumour growth and metastasis. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08421-w>

Predicción de metástasis cerebral

Las metástasis cerebrales son fenómenos comunes y altamente mortales que se derivan del cáncer primario, especialmente en pacientes con adenocarcinoma de pulmón (LUAD). Sin embargo, es difícil predecir si aparecerán estas metástasis y cuándo. Para comprender mejor este problema, **Zuccato et al** estudiaron 402 muestras de plasma y tumores LUAD de pacientes con o sin metástasis cerebrales. Específicamente, analizaron las firmas de metilación del ADN y otras variables clínicas para derivar un modelo que predice el desarrollo de metástasis cerebrales. Encontraron que los promotores de algunos genes relacionados con la interacción celular e inmunitaria estaban metilados de manera diferencial en las metástasis cerebrales. Además, la abundancia de ciertas células inmunitarias era diferente en las metástasis cerebrales en comparación con las LUAD. Es importante destacar que aprovecharon con éxito la identificación de biomarcadores líquidos (basados en un análisis de ADN libre de células metilado obtenido de muestras de plasma) para crear y validar clasificadores para la detección temprana de metástasis cerebrales. La idea de que los metilomas LUAD se pueden utilizar para predecir el desarrollo de metástasis cerebrales de manera no invasiva es un paso potencialmente emocionante hacia la medicina personalizada. Será interesante investigar si se pueden utilizar enfoques similares para predecir la formación de metástasis cerebrales que se originan a partir de otros tipos de cáncer y, de manera más amplia, para predecir diferentes tipos de metástasis en otros órganos.

Zuccato et al. Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03286-y> (2024)

Faial, T. Brain metastasis prediction. Nat Genet 57, 2 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02061-6>

Caracterización genómica integral del cáncer de vejiga en etapa temprana

Comprender el panorama molecular del cáncer de vejiga no músculo-invasivo (NMIBC) es esencial para mejorar la evaluación de riesgos y los regímenes de tratamiento. **Frederik Prip, Philippe Lamy, Sia Viborg Lindskrog, Trine Strandgaard, Iver Nordentoft, Karin Birkenkamp-Demtröder, Nicolai Juul Birkbak, Nanna Kristjánsdóttir, Asbjørn Kjær, Tine G. Andreassen y colegas** realizaron un análisis genómico integral de pacientes con NMIBC utilizando -secuenciación del exoma (n = 438),

secuenciación superficial del genoma completo (n = 362) y secuenciación total del ARN (n = 414). Se observó una gran variación genómica dentro del NMIBC y se correlacionó con diferentes subtipos moleculares. Pérdida frecuente de heterocigosidad en FGFR3 y 17p (que afecta a TP53) se encontró en tumores con mutaciones en FGFR3 y TP53, respectivamente. Se observó duplicación del genoma completo (DGC) en el 15% de los tumores y se asoció con peores resultados. Los tumores con DGC eran genómicamente inestables, con alteraciones en los genes relacionados con el ciclo celular y una composición inmunitaria alterada. Los datos de la ómica destacaron el papel importante de la inestabilidad genómica y el agotamiento de las células inmunitarias en la agresividad de la enfermedad. Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de las diferencias genómicas asociadas con la agresividad de la enfermedad en el NMIBC y, en última instancia, pueden mejorar la estratificación de los pacientes.

El cáncer de vejiga es la sexta neoplasia maligna más común entre los hombres a nivel mundial y exhibe perfiles moleculares y resultados altamente heterogéneos. La mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC; Ta, T1 y carcinoma *in situ* (CIS)) tienen un pronóstico favorable, pero hasta el 40% progresa a cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC; T2+) dentro de los 5 años, dependiendo del grupo de riesgo clínico. Por lo tanto, la identificación de pacientes con NMIBC que probablemente progresen a MIBC es fundamental para proporcionar un tratamiento óptimo. El estadio, el grado y el CIS concomitante son factores de riesgo importantes. Sin embargo, los pacientes con perfiles de riesgo clínico y patológico similares pueden mostrar grandes diferencias en los resultados. Por lo tanto, una mejor comprensión del panorama molecular subyacente del NMIBC puede mejorar la identificación de pacientes con tumores que eventualmente progresarán y puede optimizar las estrategias de tratamiento.

El panorama transcriptómico del cáncer de vejiga se ha estudiado ampliamente, especialmente en MIBC5. En el caso del NMIBC, el consorcio europeo de biología molecular del cáncer urotelial en estadio temprano (UROMOL) ha llevado a cabo estudios a gran escala en los que se han identificado cuatro subtipos de NMIBC (clase 1, 2a, 2b y 3). Estos tumores tenían un alto valor pronóstico y la clase 2a mostraba el mayor riesgo de progresión. Los tumores de clase 2b presentaban una alta infiltración de células inmunitarias y una alta expresión de marcadores de agotamiento de células T6. El agotamiento de células T y la supresión inmunitaria se asociaron recientemente con una supervivencia deficiente tras el tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los tumores de clase 1 y 3 se caracterizaban por un bajo riesgo de progresión, y los tumores de clase 3 presentaban un fenotipo inmunodeprimido con enriquecimiento simultáneo de mutaciones del *FGFR3*.

El perfil genómico del NMIBC se ha estudiado previamente en cohortes más pequeñas, revelando mutaciones frecuentes en *FGFR3*, *PIK3CA* y *STAG2*, así como en genes modificadores de la cromatina. El panorama de alteración del número de copias (CNA) y el grado de inestabilidad genómica del NMIBC son muy variables entre tumores, desde pocas alteraciones, principalmente deleciones en el cromosoma (chr) 9, hasta genomas altamente alterados. Sin embargo, debido a las limitaciones de las tecnologías aplicadas anteriormente, no se han publicado análisis en profundidad.

Prip, F., Lamy, P., Lindskrog, S.V. et al. *Comprehensive genomic characterization of early-stage bladder cancer*. *Nat Genet* 57, 115–125 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02030-z>

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

El panorama mutacional de *TP53*, un supresor tumoral mutado en aproximadamente la mitad de todos los cánceres, incluye más de 2000 mutaciones sin sentido conocidas. Para aprovechar al máximo el estado de mutación de *TP53* para la medicina personalizada, es esencial comprender a fondo la diversidad funcional de estas mutaciones. Julianne S. Funk, Maria Klimovich, Daniel Drangenstein, Ole Pielhoop, Pascal Hunold, Anna Borowek, Maxim Noeparast, Evangelos Pavlakis, Michelle Neumann y colegas realizaron un análisis mutacional profundo utilizando la edición de saturación del genoma con reparación dirigida por homología mediada por CRISPR para diseñar 9225 variantes del *TP53* en células cancerosas. Este enfoque de alta resolución, que cubre el 94.5% de todas las mutaciones sin

sentido del *TP53* asociadas al cáncer, trazó un mapa preciso del impacto de las mutaciones individuales en la aptitud de las células tumorales, superando los estudios previos de análisis mutacional profundo en la distinción entre variantes benignas y patógenas. Estos resultados revelaron incluso fenotipos sutiles de pérdida de función e identificaron mutantes prometedores para la reactivación farmacológica. Además, descubrieron los roles de las alteraciones del empalme y la descomposición del ARN mensajero mediada por sin sentido en la disfunción del *TP53* impulsada por mutaciones. Estos hallazgos subrayan el poder de la edición de saturación del genoma para avanzar en la interpretación clínica de la variante *TP53* para el asesoramiento genético y la terapia personalizada contra el cáncer.

El p53, un factor de transcripción regulador maestro, suprime la aptitud proliferativa de las células cancerosas a través de mecanismos como la detención del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis. Las mutaciones en el gen *TP53* se observan en aproximadamente la mitad de todos los cánceres y, como mutaciones de la línea germinal, causan el síndrome de Li-Fraumeni. A pesar de su importancia pronóstica, la integración de las mutaciones de *TP53* en la toma de decisiones clínicas está limitada por la complejidad de su panorama mutacional. La mayoría de las mutaciones de *TP53* son de sentido erróneo, con más de 2000 identificadas, predominantemente agrupadas en el dominio de unión al ADN (DBD). Si bien los diez mutantes hotspot más comunes (y también los más estudiados) representan aproximadamente el 30% de los casos, el 70% restante está mal caracterizado, lo que dificulta predecir su patogenicidad e impacto clínico.

En primer lugar, las mutaciones de *TP53* dan lugar a una pérdida de la función supresora de tumores de p53 (pérdida de función, LOF), que es suficiente para iniciar la tumorigénesis en humanos y ratones. En algunos casos, alteraciones secundarias como la aneuploidía pueden conducir a la acumulación de proteínas mutantes sin sentido que adquieren propiedades neomórficas (ganancia de función, GOF), lo que promueve el crecimiento tumoral. Comprender el impacto funcional de los distintos mutantes es clínicamente crucial para el tratamiento personalizado y el asesoramiento genético, pero la rareza de muchas mutaciones individuales lo hace difícil. Por lo tanto, los análisis de alto rendimiento en modelos isogénicos, como los ensayos multiplexados de efectos de variantes, son herramientas valiosas para anotar el panorama mutacional de *TP53*.

Un estudio temprano notable examinó una biblioteca de ADN complementario de 2314 variantes sin sentido en un sistema de levadura, revelando una LOF generalizada pero también heterogeneidad, con muchos mutantes no hotspot que conservaban una actividad parcial. Sin embargo, la levadura carece de la red reguladora completa de p53, lo que impulsó más exámenes en células humanas. Si bien los exámenes basados en ADNc en células humanas ofrecieron información importante, enfrentaron limitaciones, incluida la expresión no fisiológica, la ausencia de control postranscripcional y la falta de empalme (alternativo). Estos estudios tampoco evaluaron el impacto de las mutaciones de p53 en las respuestas a los tratamientos contra el cáncer, como la radiación, la quimioterapia o las terapias dirigidas.

Los métodos basados en CRISPR, que introducen variantes de *TP53* directamente en el *locus* del gen endógeno, brindan una visión más fisiológica y completa de sus funciones. Estudios recientes de prueba de principio que utilizan la edición base o principal de CRISPR muestran resultados prometedores, pero aún enfrentan desafíos para lograr una cobertura completa del panorama mutacional. En este estudio, los autores utilizaron la edición genética mediada por CRISPR-Cas9 a través de una reparación dirigida por homología precisa (HDR), conocida como edición de saturación del genoma (SGE), que anteriormente ha sido fundamental para definir el impacto funcional de las mutaciones en genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *CARD11*, *DDX3X*, *BAP1* y *VHL*. Aprovechando esta poderosa tecnología, introdujeron un panel de 9225 variantes, que comprenden aproximadamente el 94.5% de todas las mutaciones de cáncer de *TP53*, en células cancerosas con un *locus* del gen *TP53* de tipo salvaje (WT). A diferencia de los análisis de sobreexpresión de ADNc, la edición basada en CRISPR preserva la regulación fisiológica de los genes, incluidos los promotores endógenos, los potenciadores, el splicing alternativo y los sitios de unión de microARN.

Evaluaron los efectos de estas variantes en la aptitud proliferativa después de la activación de la vía p53 con inhibidores de Mdm2, y encontraron resultados similares en otros estímulos de p53, como la

radiación, la quimioterapia y la inanición. Estos efectos de la aptitud se correlacionaron con la frecuencia de mutación en pacientes, la conservación evolutiva y las relaciones estructura-función. La edición CRISPR también permitió la anotación precisa de LOF parcial (pLOF) y mutaciones de empalme, lo que demostró la eliminación generalizada de las transcripciones con cambio de marco o sin sentido a través de la descomposición mediada por sin sentido (NMD). Además, identificaron mutantes sinónimos y sin sentido, previamente considerados funcionalmente normales, que alteraron el splicing del ARN mensajero y dieron como resultado LOF completo. Por ejemplo, la mutación recurrente L137Q provocó una eliminación en el marco de lectura, que se puede tratar con oligonucleótidos de cambio de empalme (SSO), lo que proporciona una prueba de principio para una estrategia de reactivación de p53.

Funk, J.S., Klimovich, M., Drangenstein, D. et al. Deep CRISPR mutagenesis characterizes the functional diversity of TP53 mutations. Nat Genet 57, 140–153 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02039-4>

Quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia preoperatoria en el cáncer de esófago

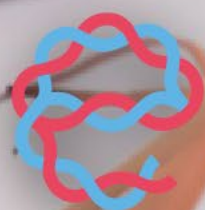
No está claro cuál es el mejor abordaje multimodal para el adenocarcinoma esofágico localmente avanzado resecable. Una pregunta importante es si la quimioterapia perioperatoria es preferible a la quimiorradioterapia preoperatoria.

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico y de fase 3, **Jens Hoenpner, Thomas Brunner, Claudia Schmoor, Peter Bronsert, Birte Kulemann, Rainer Claus, Stefan Utzolino y colegas** asignaron en una proporción de 1:1 a pacientes con adenocarcinoma esofágico resecable para recibir quimioterapia perioperatoria con FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) más cirugía o quimiorradioterapia preoperatoria (radioterapia a una dosis de 41.4 Gy y carboplatino y paclitaxel) más cirugía. Los criterios de elegibilidad incluyeron un tumor primario con un estadio clínico de enfermedad cT1 cN⁺, cT2–4a cN⁺ o cT2–4a cN0, en el que T indica el tamaño y la extensión del tumor (los números más altos indican un tumor más avanzado) y N indica la presencia (N⁺) o ausencia (N0) de propagación del cáncer a los ganglios linfáticos, sin evidencia de propagación metastásica. El criterio de valoración principal fue la supervivencia general.

Desde febrero de 2016 hasta abril de 2020, asignaron 221 pacientes al grupo FLOT y 217 pacientes al grupo de quimiorradioterapia preoperatoria. Con una mediana de seguimiento de 55 meses, la supervivencia global a los 3 años fue del 57.4% en el grupo FLOT y del 50.7% en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria (cociente de riesgos de muerte, 0.70; IC del 95%, 0.53 a 0.92; P = 0.01). La supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 51.6% (IC del 95%, 44.3 a 58.4) en el grupo FLOT y del 35.0% (IC del 95%, 28.4 a 41.7) en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria (cociente de riesgos de progresión de la enfermedad o muerte, 0.66; IC del 95%, 0.51 a 0.85). Entre los pacientes que iniciaron el tratamiento asignado, se observaron eventos adversos de grado 3 o superior en 120 de 207 pacientes (58.0%) en el grupo FLOT y en 98 de 196 pacientes (50.0%) en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria. Se observaron eventos adversos graves en 98 de 207 pacientes (47.3%) en el grupo FLOT y en 82 de 196 pacientes (41.8%) en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria. La mortalidad a los 90 días después de la cirugía fue del 3.1% en el grupo FLOT y del 5.6% en el grupo de quimiorradioterapia preoperatoria.

La quimioterapia perioperatoria con FLOT condujo a una mejor supervivencia entre los pacientes con adenocarcinoma de esófago resecable en comparación con la quimiorradioterapia preoperatoria. (Financiado por la Fundación Alemana de Investigación; número ESOPEC ClinicalTrials.gov, NCT02509286.)

Jens Hoenpner et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. Published January 22, 2025. N Engl J Med 2025;392:323-335. VOL. 392 NO. 4, 2025.



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

El impacto de las variantes genéticas comunes y raras en el desarrollo de bradiarritmias

Para ampliar nuestra comprensión de las bradiarritmias y las enfermedades de la conducción, Lu-Chen Weng, Joel T. Rämö, Sean J. Jurgens, Shaan Khurshid, Mark Chaffin, Amelia Weber Hall, Valerie N. Morrill, Xin Wang, Victor Nauffal, Yan V. Sun, Dominik Beer, Simon Lee y colegas realizaron análisis de asociación de variantes comunes en todo el genoma en hasta 1.3 millones de personas y pruebas de carga de variantes raras en 460 000 personas para disfunción del nódulo sinusal (SND), enfermedad de conducción distal (DCD) e implantación de marcapasos (PM). Identificaron 13, 31 y 21 *loci* de variantes comunes para SND, DCD y PM, respectivamente. Cuatro *loci* bien conocidos (*SCN5A/SCN10A*, *CCDC141*, *TBX20* y *CAMK2D*) fueron compartidos para SND y DCD, mientras que otros fueron más específicos para SND o DCD. SND y DCD mostraron una correlación genética moderada ($r_g = 0.63$). Los genes expresados en cardiomiocitos se enriquecieron para contribuir a la heredabilidad de DCD. Los análisis de variantes raras implicaron a *LMNA* para todos los fenotipos de bradiarritmia, *SMAD6* y *SCN5A* para DCD y *TTN*, y *MYBPC3* y *SCN5A* para PM. Estos resultados muestran que la variación en múltiples vías genéticas (por ejemplo, función del canal iónico, programas de desarrollo cardíaco, estructura sarcomérica y homeostasis celular) parece ser crítica para el desarrollo de bradiarritmias.

Las bradiarritmias son anomalías comunes del ritmo cardíaco que se caracterizan por una disminución patológica de la frecuencia cardíaca o de la conducción eléctrica y representan un importante problema de salud pública. Las bradiarritmias pueden provocar síncope, insuficiencia cardíaca o muerte cardíaca súbita. La única terapia establecida para las bradiarritmias graves es la implantación de un marcapasos (MP), que conlleva el riesgo de complicaciones y morbilidad.

Las bradiarritmias se han considerado en gran medida enfermedades del envejecimiento, y la fibrosis del sistema de conducción se ha considerado un desencadenante importante. Sin embargo, las causas moleculares de las bradiarritmias son poco conocidas, a pesar de la evidencia que respalda una base hereditaria. Algunos trastornos del sistema de conducción se manifiestan temprano en la vida o se agregan en familias, y los enfoques de genes candidatos implican canales iónicos o genes asociados a canales iónicos. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) se han centrado en definiciones de bradiarritmia muy amplias (por ejemplo, PM3) y han tenido un poder limitado para detectar asociaciones sólidas. Un estudio de asociación de genes (GWAS) previo sobre la disfunción del nódulo sinusal (SND, por sus siglas en inglés), la incapacidad del nódulo sinoauricular para generar suficientes impulsos eléctricos, identificó seis *loci*, incluida una variante de susceptibilidad poco común en *MYH6*, un gen que codifica una isoforma de la cadena pesada de miosina. Hasta la fecha, no se han realizado estudios de asociación de genes para la enfermedad de conducción distal (DCD, por sus siglas en inglés), que refleja una enfermedad distal al nódulo sinusal, como un bloqueo dentro del nódulo auriculoventricular o el sistema de His-Purkinje. La disponibilidad reciente de datos genéticos de múltiples estudios a gran escala puede permitir la detección de variaciones comunes y raras subyacentes a las bradiarritmias con mayor especificidad fisiológica.

Weng, LC., Rämö, J.T., Jurgens, S.J. et al. The impact of common and rare genetic variants on bradyarrhythmia development. *Nat Genet* 57, 53–64 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01978-2>

El tejido adiposo contribuye a la heterogeneidad alélica en la regulación de la expresión génica y los rasgos cardiometabólicos

Se necesita una caracterización completa de los efectos genéticos sobre la expresión génica para dilucidar la biología tisular y la etiología de los rasgos complejos. Sarah M. Brotman, Julia S. El-Sayed Moustafa, Li Guan, K. Elaine Broadaway, Dongmeng Wang, Anne U. Jackson, Ryan Welch, Kevin W. Currin, Max Tomlinson y colegas analizaron 2344 muestras de tejido adiposo subcutáneo e identificaron 34 774 señales de *locus* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) condicionalmente distintas en 18 476 genes. Más de la mitad de los genes eQTL exhibieron al menos dos señales eQTL. En comparación con las señales eQTL primarias, las señales eQTL no primarias tuvieron tamaños de efecto más bajos, frecuencias de alelos menores más bajas y menos enriquecimiento de promotores; correspondieron a genes con mayor heredabilidad y mayor tolerancia a la pérdida de función. La

colocalización de eQTL con señales de estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) para 28 rasgos cardiometabólicos identificó 1835 genes. La inclusión de señales eQTL no primarias aumentó el descubrimiento de señales GWAS-eQTL colocalizadas en un 46%. Además, 21 genes con ≥ 2 señales GWAS-eQTL colocalizadas mostraron un efecto de dosis génica mediadora en el rasgo GWAS. Por lo tanto, la identificación ampliada de eQTL revela más mecanismos subyacentes a rasgos complejos y mejora la comprensión de la complejidad de la regulación de la expresión génica.

Brotman, S.M., El-Sayed Moustafa, J.S., Guan, L. et al. Adipose tissue eQTL meta-analysis highlights the contribution of allelic heterogeneity to gene expression regulation and cardiometabolic traits. Nat Genet 57, 180–192 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01982-6>

Genómica de la miocardiopatía dilatada y la resiliencia del miocardio

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad del músculo cardíaco que representa una causa importante de morbilidad y mortalidad, aunque los mecanismos causales siguen siendo en gran medida elusivos. **Sean J. Jurgens, Joel T. Rämö, Daria R. Kramarenko, Leonoor F. J. M. Wijdeveld, Jan Haas, Mark D. Chaffin, Sophie Garnier, Liam Gaziano, Lu-Chen Weng, Alex Lipov, Sean L. Zheng, Albert Henry, Jennifer E. Huffman y colegas** realizaron un estudio de asociación de todo el genoma a gran escala y un análisis de múltiples rasgos para DCM utilizando 9365 casos y 946 368 controles. Identificaron 70 *loci* significativos de todo el genoma, que muestran una amplia replicación en muestras independientes y se asignan a 63 genes priorizados. Los análisis de enriquecimiento de vías y tipos celulares destacan el papel central del cardiomiocito y del aparato contráctil en la patogénesis de la miocardiopatía dilatada. Las puntuaciones de riesgo poligénico construidas a partir del estudio de asociación de todo el genoma predicen la miocardiopatía dilatada en diferentes grupos ancestrales y muestran diferentes contribuciones a la miocardiopatía dilatada según el estado de variante patogénica rara y se asocian con insuficiencia cardíaca sistólica en diversos entornos clínicos. Los análisis de aleatorización mendeliana revelan posibles causas de miocardiopatía dilatada, como un mayor peso corporal y una presión arterial sistólica más elevada. Estos hallazgos brindan información sobre la arquitectura genética y los mecanismos subyacentes a la miocardiopatía dilatada y la función miocárdica en general.

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad del músculo cardíaco que se caracteriza por el aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) y la disminución de la función contráctil, que no se explica por condiciones de carga anormales ni por enfermedad de la arteria coronaria (EAC). La MCD representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, ya que predispone a la insuficiencia cardíaca (IC) y arritmias letales. Si bien se encuentran variantes genéticas raras causales en hasta el 25% de los probandos, la mayoría de los casos no albergan una causa monogénica conocida de la enfermedad. Además, los mecanismos de acción de la enfermedad siguen siendo esquivos, y hay pocas terapias preventivas. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han demostrado recientemente una contribución poligénica a la MCD, lo que abre una vía para nuevos descubrimientos mecanísticos, aunque estos estudios más pequeños tenían un poder limitado e identificaron solo un puñado de *loci* significativos.

En este trabajo, los autores se propusieron armar un metanálisis de GWAS a gran escala utilizando seis conjuntos de datos, que comprenden conjuntos de casos y controles de MCD clínicos y de biobancos. Incluyeron un total de 4343 casos de miocardiopatía dilatada clínicamente confirmados de tres conjuntos de datos, incluidos dos conjuntos de datos de miocardiopatía dilatada publicados y un nuevo conjunto de datos clínicos de Amsterdam UMC. También realizaron un GWAS armonizado de un fenotipo estricto basado en el código de facturación de miocardiopatía dilatada no isquémica (NI-DCM) en tres conjuntos de datos de biobancos. El estudio FinnGen ($n = 3350$ casos; 14 *loci*; más significativamente en *BAG3* y *HSPB7*) arrojó un rendimiento sustancial, con contribuciones adicionales del Biobanco del Reino Unido (UK) (UKB; un *locus* en *BAG3*) y el Biobanco Mass General Brigham (MGB). Encontraron un fuerte respaldo genético para el constructo de DCM basado estrictamente en el biobanco. En comparación, exploraron una definición más amplia de miocardiopatía no isquémica (NICM), que arrojó un rendimiento de descubrimiento disminuido a pesar de un número de casos sustancialmente mayor. Por lo tanto, procedieron con el fenotipo NI-DCM

estricto y realizaron un metanálisis de GWAS en todos los conjuntos de datos de DCM clínicos y de biobancos, en adelante "GWAS-DCM".

El GWAS-DCM incluyó 9365 casos y 946 368 controles e incluyó 12 600 235 variantes comunes (frecuencia de alelos menores (MAF) > 0.5%) después del control de calidad. El metanálisis mostró cierta inflación genómica, que en gran medida se pudo resolver como señal poligénica. Con significancia convencional de todo el genoma ($P < 5 \times 10^{-8}$) descubrieron 38 *loci* distintos, 27 de los cuales no se habían descrito previamente para DCM.

La mayoría de los *loci* de DCM publicados anteriormente se recapituló en GWAS-DCM. Además, la mayoría de los *loci* se superponían con los *loci* de DCM de una preimpresión reciente de Zheng et al. Las señales de GWAS-DCM mostraron fuertes efectos pleiotrópicos sobre rasgos cardiovasculares relevantes, incluidos rasgos de imágenes por resonancia magnética (IRM) cardíaca, rasgos electrocardiográficos, presión arterial, IC y arritmia.

Los GWAS publicados anteriormente para DCM utilizaron análisis de rasgos múltiples GWAS (MTAG) para aumentar el poder de descubrimiento de nuevos *loci*. De manera similar, buscaron maximizar el descubrimiento utilizando un enfoque MTAG, utilizando GWAS de ocho rasgos del VI de 36 083 participantes de UKB. Identificaron dos grupos de rasgos genéticamente correlacionados que incluían endofenotipos con una fuerte correlación genética con GWAS-DCM. Utilizando el rasgo más fuertemente correlacionado de cada grupo, realizaron un MTAG para DCM ('MTAG-DCM'). El MTAG-DCM identificó 65 *loci* significativos, 50 de los cuales no se habían publicado previamente para DCM.

Luego, realizaron un análisis de replicación utilizando muestras independientes de los conjuntos de datos HERMES (*Heart Failure Molecular Epidemiology for Therapeutic Targets*), MVP (*Million Veteran's Program*) y 'All of Us'20, con un total de 13 258 casos de NICM/DCM y 1 435 287 controles. De 36 *loci* de GWAS-DCM comprobables, todos fueron concordantes en la dirección del efecto y el 92% se replicó a $P < 0.05$. De 64 *loci* de MTAG-DCM comprobables, el 88% se replicó a $P < 0.05$. Ningún *loci* mostró heterogeneidad significativa en el descubrimiento.

Para identificar los tipos de células relevantes para la biología de la miocardiopatía dilatada, realizaron análisis de enriquecimiento utilizando dos conjuntos de datos publicados de secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq) del VI. Solo los genes específicos de los cardiomiocitos se enriquecieron de manera significativa y robusta para la heredabilidad de la miocardiopatía dilatada en todos los conjuntos de datos. Cabe destacar que Zheng et al. describieron enriquecimientos para la heredabilidad de la miocardiopatía dilatada en otros tipos de células cardíacas; esta discrepancia probablemente se deba a diferencias técnicas, incluido el uso de una estadística de enriquecimiento diferente. En conjunto, estos resultados resaltan el papel central de la disfunción de los cardiomiocitos en la patogénesis de la miocardiopatía dilatada.

Aplicaron varios enfoques para el mapeo de variantes genéticas. En diez *loci* de GWAS-DCM, una variante principal se relacionó con una variante codificante que altera la proteína y que afecta a un solo gen (por ejemplo, *BAG3*, *TTN*, *FHOD3*, *ADAMTS7*, *CAND2*). Entre estos, *BAG3*, *TTN* y *FHOD3* representan genes conocidos de miocardiopatía mendeliana. Una variante sin sentido de *TUBA8* bien imputada (INFO = 0.997) (22:18609493:G:A) fue una variante principal en GWAS-DCM. *TUBA8* es un α -tubulina que se predice que es un componente de los citoesqueletos de los miocitos. La variante fue comprobable solo en FinnGen, lo que refleja un enriquecimiento de 18 veces en los europeos finlandeses en comparación con los no finlandeses.

Los análisis de colocalización con rasgos moleculares (utilizando *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) para LV del proyecto de expresión de genotipo-tejido (GTEx)31, eQTL para sangre de eQTLGen32 y *loci* de rasgos cuantitativos de proteína (pQTL) en sangre del Proyecto de Proteómica Farmacéutica (PPP) de UKB33) ayudaron a priorizar genes e informaron la dirección del efecto en ciertos *loci*. Encontraron 24 transcripciones/proteínas distintas asociadas con DCM con alta probabilidad posterior (PP4 > 70%). Por ejemplo, la expresión de LV menor predicha genéticamente de *TMEM182* (que codifica un regulador de la diferenciación de mioblastos) y la expresión sanguínea menor predicha genéticamente de *FBXO* (un gen recesivo de DCM) se asociaron con un mayor riesgo

de DCM. Las expresiones predichas más altas de varios genes, incluidos *MLF1*, *MMP1* y *MAPT*, se asociaron con un mayor riesgo de DCM.

Observaron que el método de puntuación de prioridad poligénica (PoPS) fue una herramienta poderosa para identificar genes de miocardiopatía, ya que los 100 genes principales de GWAS-DCM se enriquecieron 119 veces para genes mendelianos conocidos de miocardiopatía dilatada y miocardiopatía hipertrófica (HCM).

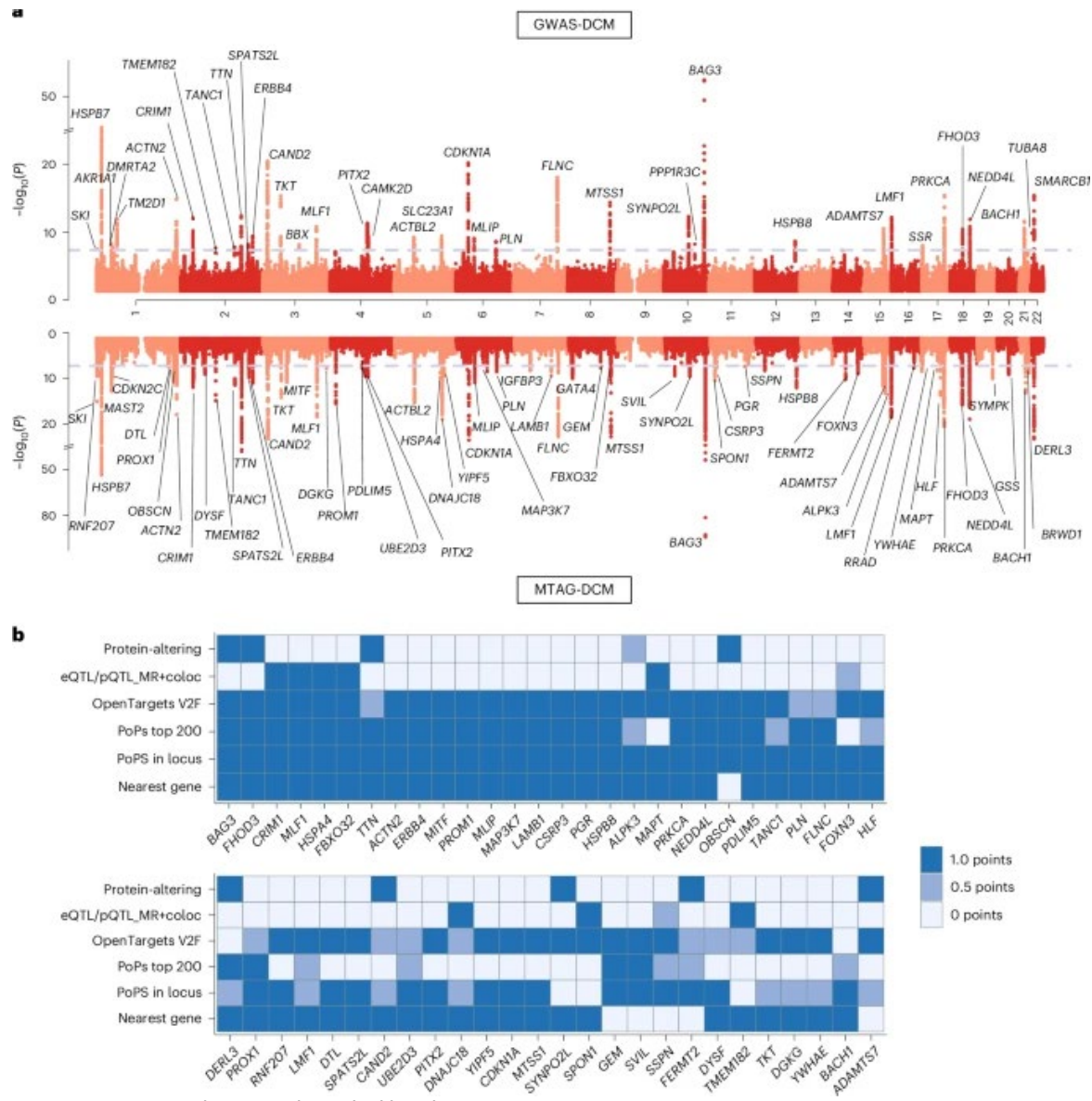
Sintetizaron los diversos enfoques de priorización en una puntuación para identificar una lista de genes priorizados. Entre los genes GWAS-DCM priorizados ($n = 35$ genes con ≥ 2.5 puntos) y los genes MTAG-DCM ($n = 60$ genes), redujeron la lista a 63 genes priorizados únicos. Entre estos genes priorizados se encontraban, como se esperaba, varios genes de miocardiopatía mendeliana, pero también varios genes con funciones desconocidas o menos conocidas en el corazón (por ejemplo, *CRIM1*, *MLF1*, *HSPA4*, *ERBB4*, *MITF*, *MLIP*, *MAP3K7*, *NEDD4L*, *DNAJC18* y *HSPB8*). *HSPB8*, *HSPA4* y *DNAJC18* codifican proteínas de la familia de choque térmico, junto con *HSPB7*, un gen validado funcionalmente en la biología de la miocardiopatía dilatada después de ser identificado inicialmente a través de GWAS.

En consecuencia, los análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes, utilizando los 63 genes priorizados, identificaron varios conjuntos de genes significativos, incluida la "respuesta celular al estrés térmico". La mayoría de los conjuntos de genes restantes estaban relacionados con el desarrollo y la función del músculo (cardíaco). Surgieron otras vías distintas, incluida la señalización *ERBB22* y la organización del citoesqueleto, así como la "apoptosis por doxorrubicina" y la "mitosis aberrante por docetaxel". La doxorrubicina y el docetaxel son quimioterapéuticos que pueden inducir fenotipos similares a la miocardiopatía dilatada.

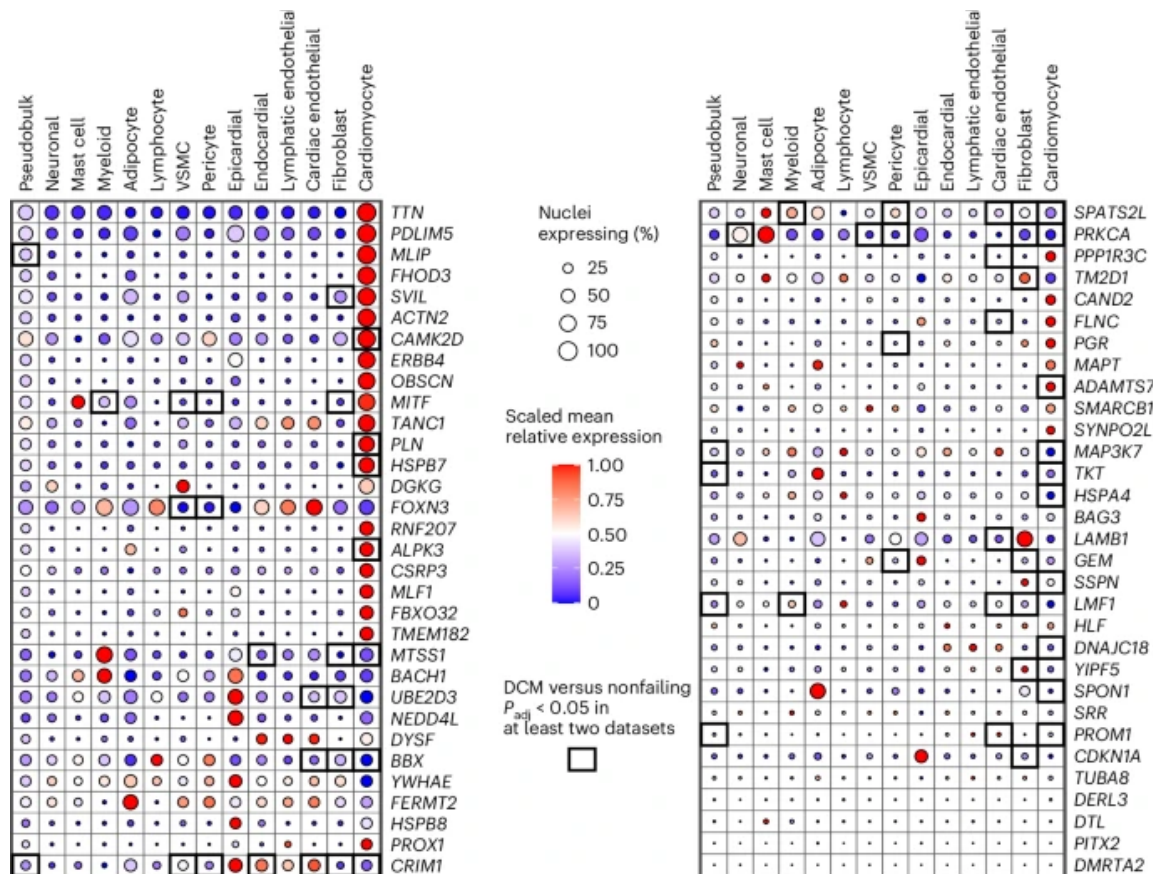
Para examinar más a fondo los genes priorizados, consultaron datos publicados de células individuales del LV humano de tres conjuntos de datos, incluidos datos de 61 donantes sanos y 81 pacientes con miocardiopatía dilatada. Descubrieron que muchos de los genes priorizados mostraron una expresión alta y/o preferencial en cardiomiocitos. Estos genes subrayan el papel del aparato contráctil en la patogénesis de la miocardiopatía dilatada, a través de genes sarcoméricos cardíacos conocidos (por ejemplo, *TTN*, *OBSCN* y *ACTN2*), pero también genes estructurales menos descritos, incluidos *SVIL* (que codifica una proteína de unión a actina recientemente implicada en *HCM19*) y *PDLIM5* (que codifica un conector citoesquelético). Otros genes con expresión específica de cardiomiocitos incluyeron *MITF* (que codifica un factor de transcripción implicado en la hipertrofia cardíaca *in vitro*) y *MLIP* (que codifica una proteína que interactúa con la lámina asociada con la adaptación miocárdica en ratones). Varios genes mostraron una expresión diferencial significativa (ED) entre los corazones con miocardiopatía dilatada y los que no presentaban insuficiencia cardíaca. En particular, dentro de los cardiomiocitos, dichos genes incluyeron *MAP3K7* (que codifica una proteína activada por mitógenos implicada en el síndrome cardiospondilofacial), *ADAMTS7* (que codifica una metaloproteasa reguladora de la trombospondina) y tanto *PRKCA* como *CAMK2D* (que participan en el manejo del calcio). Cabe destacar que varios genes destacados tanto en los datos de GWAS como de células individuales se están investigando como objetivos para otras afecciones. Estos resultados muestran cómo la integración de los datos de GWAS y de células individuales, junto con los antecedentes de tipo celular apropiados, puede identificar genes candidatos plausibles para la miocardiopatía y la función del VI.

A continuación, utilizaron datos genéticos para identificar posibles causas y consecuencias de DCM a través de la aleatorización mendeliana (MR). Realizaron un cribado de MR bidireccional utilizando el método de mediana ponderada (WM), basado en instrumentos genéticos construidos a partir de GWAS para 73 enfermedades comunes y rasgos cuantitativos. En la significación de Bonferroni, identificaron cinco posibles factores de riesgo causales para DCM (peso, índice de masa corporal (IMC), fibrilación auricular (FA), presión arterial sistólica (PAS) y altura), y dos posibles consecuencias de la propensión a DCM. El peso, la presión arterial sistólica y la FA siguieron siendo factores de riesgo independientes para DCM en MR multivariable. Si bien estos resultados recapitulan parcialmente descripciones previas de factores causales para la HF51 general, no observaron evidencia de un papel causal de la enfermedad coronaria o la diabetes en la DCM.

En el conjunto de datos del UMC de Ámsterdam, los casos clínicos de miocardiopatía dilatada portadores de variantes raras causantes de enfermedades («genotipo positivo») tuvieron una PRS significativamente menor que los casos de miocardiopatía dilatada con genotipo negativo ($P = 0.0015$), y los casos con genotipo negativo se enriquecieron más fuertemente para una PRS más alta. Sin embargo, la PRS de miocardiopatía dilatada se enriqueció significativamente en ambos grupos en comparación con los controles. Estos resultados resaltan que la carga poligénica contribuye al riesgo de enfermedad en portadores y no portadores de alelos patógenos raros, aunque los portadores podrían necesitar una carga poligénica menor para alcanzar el estado de enfermedad.



Locus y genes para la miocardiopatía dilatada.



Expresión específica del tipo de célula y genes priorizados para DCM a partir de tres conjuntos de datos de LV de una sola célula.

Jurgens, S.J., Rämö, J.T., Kramarenko, D.R. et al. *Genome-wide association study reveals mechanisms underlying dilated cardiomyopathy and myocardial resilience*. *Nat Genet* 56, 2636–2645 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01975-5>

Fármacos en el paro cardíaco extrahospitalario

En pacientes con paro cardíaco extrahospitalario, la eficacia de fármacos como la epinefrina depende en gran medida del tiempo. Una vía intraósea de administración de fármacos puede permitir una administración más rápida de fármacos que una vía intravenosa; sin embargo, su efecto sobre los resultados clínicos es incierto.

Keith Couper, Chen Ji, Charles D. Deakin, Rachael T. Fothergill, Jerry P. Nolan, John B. Long, James M. Mason y colegas realizaron un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado en 11 sistemas médicos de emergencia en el Reino Unido que incluyó adultos con paro cardíaco para quienes se necesitaba acceso vascular para la administración de fármacos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento de paramédicos mediante una estrategia de acceso vascular intraóseo primero o intravenoso primero. El resultado primario fue la supervivencia a los 30 días. Los resultados secundarios clave incluyeron cualquier retorno a la circulación espontánea y función neurológica favorable al momento del alta hospitalaria (definida por una puntuación de 3 o menos en la escala de Rankin modificada, en la que las puntuaciones van de 0 a 6, donde las puntuaciones más altas indican una mayor discapacidad). No se realizó ningún ajuste por multiplicidad.

Se asignó un total de 6082 pacientes a un grupo de prueba: 3040 al grupo intraóseo y 3042 al grupo intravenoso. A los 30 días, 137 de 3030 pacientes (4.5%) en el grupo intraóseo y 155 de 3034 (5.1%) en el grupo intravenoso estaban vivos (odds ratio ajustado, 0.94; intervalo de confianza del 95% [IC], 0.68 a 1.32; $P = 0.74$). En el momento del alta hospitalaria, se observó un resultado neurológico favorable en 80 de 2994 pacientes (2.7%) en el grupo intraóseo y en 85 de 2986 (2.8%) en el grupo intravenoso (odds ratio ajustado, 0.91; IC del 95%, 0.57 a 1.47); se produjo un retorno a la circulación espontánea

en cualquier momento en 1092 de 3031 pacientes (36.0%) y en 1186 de 3035 pacientes (39.1%), respectivamente (odds ratio ajustado, 0.86; IC del 95%, 0.76 a 0.97). Durante el ensayo, se informó de un evento adverso, que se produjo en el grupo intraóseo.

Entre los adultos con paro cardíaco extrahospitalario que requirieron tratamiento farmacológico, el uso de una estrategia de acceso vascular intraóseo primero no resultó en una mayor supervivencia a los 30 días que una estrategia intravenosa primero. (Financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención; Número de registro ISRCTN PARAMEDIC-3: ISRCTN14223494.)

Keith Couper et al. A Randomized Trial of Drug Route in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Published October 31, 2024, N Engl J Med 2025;392:336-348. DOI: 10.1056/NEJMoa2407780.

VOL. 392 NO. 4, 2024.

Abelacimab versus rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular

Abelacimab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la forma inactiva del factor XI y bloquea su activación. Se desconoce la seguridad de abelacimab en comparación con un anticoagulante oral directo en pacientes con fibrilación auricular.

Christian T. Ruff, Siddharth M. Patel, Robert P. Giugliano, David A. Morrow, Bruce Hug, Julia F. Kuder, Erica L. Goodrich y colegas asignaron aleatoriamente a pacientes con fibrilación auricular y un riesgo moderado a alto de accidente cerebrovascular, en una proporción de 1:1:1, para recibir una inyección subcutánea de abelacimab (150 mg o 90 mg una vez al mes) administrada de forma ciega o rivaroxabán oral (20 mg una vez al día) administrado de forma abierta. El criterio de valoración principal fue el sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante.

Se aleatorizó a un total de 1287 pacientes; la edad media fue de 74 años y el 44% eran mujeres. A los 3 meses, la reducción media de los niveles de factor XI libre con abelacimab en una dosis de 150 mg fue del 99% (rango intercuartil, 98 a 99) y con abelacimab en una dosis de 90 mg fue del 97% (rango intercuartil, 51 a 99). El ensayo se detuvo de forma anticipada por recomendación del comité de seguimiento de datos independiente debido a una reducción mayor de lo previsto en los eventos hemorrágicos con abelacimab. La tasa de incidencia de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante fue de 3.2 eventos por 100 personas-año con abelacimab 150 mg y de 2.6 eventos por 100 personas-año con abelacimab 90 mg, en comparación con 8.4 eventos por 100 personas-año con rivaroxabán (cociente de riesgos para abelacimab 150 mg frente a rivaroxabán, 0.38 [intervalo de confianza del 95% {IC}, 0.24 a 0.60]; cociente de riesgos para abelacimab 90 mg frente a rivaroxabán, 0.31 [IC del 95%: 0.19 a 0.51]; $P < 0.001$ para ambas comparaciones). La incidencia y la gravedad de los eventos adversos parecieron ser similares en los tres grupos.

Entre los pacientes con fibrilación auricular que presentaban un riesgo moderado a alto de sufrir un accidente cerebrovascular, el tratamiento con abelacimab dio como resultado niveles notablemente más bajos de factor XI libre y menos eventos hemorrágicos que el tratamiento con rivaroxabán. (Financiado por Anthos Therapeutics; número de ClinicalTrials.gov AZALEA-TIMI 71, NCT04755283).

Christian T. Ruff et al. Abelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. Published January 22, 2025. N Engl J Med 2025;392:361-371, VOL. 392 NO. 4, 2025.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Una nueva definición de obesidad deja de lado el IMC para centrarse en la salud

En medio del creciente revuelo en torno a Ozempic y otros fármacos similares para adelgazar, un grupo de 58 investigadores está cuestionando la forma en que se define y diagnostica la obesidad, argumentando que los métodos actuales no logran captar la complejidad de la enfermedad. Ofrecen un enfoque más matizado.

La definición revisada del grupo, publicada en *The Lancet Diabetes & Endocrinology* el 14 de enero, se centra en cómo afecta el exceso de grasa corporal, una medida llamada adiposidad, al cuerpo, en lugar de basarse únicamente en el índice de masa corporal (IMC), que vincula el peso de una persona con su altura. Proponen dos categorías: obesidad preclínica, cuando una persona tiene grasa corporal adicional pero sus órganos funcionan normalmente, y obesidad clínica, cuando el exceso de grasa daña los órganos y tejidos del cuerpo.

Este cambio podría mejorar la atención clínica, las políticas de salud pública y las actitudes sociales hacia la obesidad, dice Elisabeth van Rossum, endocrinóloga del Centro Médico de la Universidad Erasmus de Róterdam, en los Países Bajos. "Ahora la idea es comer menos, moverse más y perder peso", dice van Rossum. Aunque un estilo de vida saludable es importante, añade, "si fuera tan sencillo, no tendríamos una epidemia, y este artículo es una excelente contribución al debate sobre la complejidad de la obesidad".

Más de mil millones de personas en todo el mundo viven con obesidad, y la afección está relacionada con alrededor de 5 millones de muertes cada año por trastornos como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Debido a que es fácil de medir y comparar, el IMC se ha utilizado durante mucho tiempo como una herramienta para diagnosticar la obesidad. Pero no ofrece un panorama completo de la salud de una persona, porque no tiene en cuenta las diferencias en la composición corporal, como la masa muscular frente a la grasa. En el caso de las personas de ascendencia europea, la obesidad se define normalmente por un IMC de 30 o superior, que se correlaciona con un alto nivel de grasa corporal. Sin embargo, un deportista musculoso puede ser etiquetado como obeso en función del IMC, mientras que alguien con un IMC "normal" puede tener un exceso de grasa que aumenta su riesgo de problemas cardíacos u otros problemas de salud graves, dice **Francesco Rubino**, cirujano bariátrico del *King's College* de Londres, que dirigió el grupo que propuso el nuevo enfoque. Los métodos convencionales conducen a un tratamiento innecesario para algunas personas y pasan por alto a otras que necesitan ayuda, dice. Para abordar esto, Rubino y sus colegas proponen un sistema para diagnosticar la obesidad que va más allá del IMC, combinándolo con otros métodos como la medición de la circunferencia de la cintura, que es un indicador de la adiposidad, o escáneres corporales con rayos X de bajo nivel, que pueden medir directamente la masa grasa.

Aunque no existe un umbral fijo para la obesidad, se considera que la grasa corporal es excesiva cuando supera el 25% en los hombres y el 30-38% en las mujeres. Dado que medir la adiposidad directamente puede resultar poco práctico o costoso, los marcadores de salud alternativos, como el perímetro de la cintura, la relación cintura-cadera o la relación cintura-altura, son importantes, afirman los investigadores. Sin embargo, añaden, es seguro asumir que una persona con un IMC superior a 40 tiene un alto nivel de grasa corporal.

El diagnóstico de la obesidad también debe tener en cuenta los resultados de las pruebas de laboratorio estándar, el historial médico y la información sobre las actividades diarias para evaluar cómo el exceso de grasa corporal puede afectar la salud de una persona, afirma el coautor del estudio **Robert Eckel**, endocrinólogo del Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado en Aurora. "Se trata de criterios de diagnóstico objetivos, que están estandarizados en todos los sistemas de salud mundiales", afirma.

Las evaluaciones personalizadas que tienen en cuenta la edad, el género y la etnia son igualmente importantes, porque ciertos grupos pueden enfrentar riesgos de salud con umbrales de IMC más bajos que otros, dice la coautora del estudio **Louise Baur**, pediatra de la Universidad de Sydney, Australia.

Aunque las personas con obesidad preclínica tienen tejidos que funcionan normalmente, tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud que las personas sin obesidad. Pueden beneficiarse del asesoramiento y de medidas preventivas, como cambios en el estilo de vida, para reducir el riesgo de desarrollar problemas de salud más graves.

La obesidad clínica se produce cuando el exceso de grasa daña los órganos o limita seriamente las actividades diarias, como caminar o vestirse. Las personas con obesidad clínica pueden requerir tratamientos destinados a mejorar la salud y prevenir complicaciones.

Rubino señala que este enfoque es especialmente importante con el creciente uso de medicamentos para perder peso, porque ayuda a proporcionar diagnósticos más precisos y hacer que el tratamiento sea efectivo y rentable.

El enfoque, que ha sido apoyado por docenas de grupos científicos y de defensa de los pacientes en todo el mundo, refleja una evidencia creciente de los efectos de la obesidad en la salud, dice van Rossum. Otro marco, publicado el año pasado, también reconoció que el diagnóstico de la obesidad debería ir más allá del IMC e incluir una evaluación de sus impactos en la salud. Sin embargo, muchos proveedores de atención médica aún ven la obesidad como una cuestión de fuerza de voluntad en lugar de una enfermedad impulsada por el exceso de grasa, independientemente de sus causas subyacentes, que pueden incluir cambios hormonales y factores genéticos, dice van Rossum. En los Países Bajos, por ejemplo, un estudio del que fue coautora encontró que la mayoría de las personas con obesidad habían experimentado estigma en un entorno de atención médica. Este estigma a menudo impide que las personas busquen atención, lo que resalta la necesidad de una mejor educación y comunicación sobre la condición.

Aunque el enfoque más reciente apunta a brindar una imagen más precisa de la obesidad, no está claro si conducirá a más o menos diagnósticos, o cómo afectará el manejo de la condición en la clínica. “Con el tiempo, esperamos que este tipo de evaluación se incluya en las pautas de práctica clínica”, dice Baur.

Giorgia Guglielmi. *Nature*, 14 Jan 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00123-1>

Rubino, F. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4) (2025).

GBD 2019 Factores de riesgo Colaboradores *Lancet* 396, 1223–1249 (2020).

Busetto, L. et al. *Nature Med.* 30, 2395–2399 (2024).

Crompvoets, P. I., Nieboer, A. P., van Rossum, E. F. C. y Cramm, J. M. *Health Expect.* 27, e13954 (2024).

Las señales estocásticas de los neuropéptidos compiten para calibrar la tasa de saciedad

Los neuropéptidos tienen papeles importantes en la plasticidad neuronal, la activación y el comportamiento. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas fundamentales sobre su transmisión espaciotemporal, integración y funciones en el cerebro despierto. **Stephen X. Zhang, Angela Kim, Joseph C. Madara, Paula K. Zhu, Lauren F. Christenson y colegas** examinaron cómo las neuronas que expresan MC4R en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVHMC4R) integran señales de neuropéptidos para modular la transmisión sináptica rápida relacionada con la alimentación y titular la transición a la saciedad. Mostraron que los axones AgRP que promueven el hambre liberan el neuropéptido NPY para disminuir el segundo mensajero cAMP en las neuronas PVHMC4R, mientras que los axones POMC que promueven la saciedad liberan el neuropéptido α MSH para aumentar el cAMP. Cada evento de liberación es todo o nada, estocástico y puede afectar a múltiples neuronas dentro de una región de aproximadamente 100 μ m de diámetro. Después de la liberación, los péptidos NPY y α MSH compiten para controlar el cAMP: la amplitud y persistencia de la señalización de NPY se atenúa con un alto nivel de α MSH en el estado de alimentación, mientras que la señalización de α MSH se atenúa con un alto nivel de NPY en el estado de ayuno. La alimentación resuelve esta competencia al aumentar simultáneamente la liberación de α MSH y suprimir la liberación de NPY, lo que mantiene elevados los niveles de AMPc en las neuronas PVHMC4R durante toda la comida. A su vez, los niveles elevados de AMPc facilitan la potenciación de las entradas excitatorias relacionadas con la alimentación con cada bocado para promover gradualmente la saciedad a lo largo de muchos minutos. Estos hallazgos destacan los modos bioquímicos de integración de señales peptídicas y la acumulación de información para guiar las transiciones de estados conductuales.

Zhang, S.X., Kim, A., Madara, J.C. et al. *Stochastic neuropeptide signals compete to calibrate the rate of satiation.* *Nature* 637, 137–144 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08164-8>

Las interacciones neuronales-ILC2 regulan la homeostasis de la glucosa y el glucagón pancreático

Además de la defensa del huésped, el sistema inmunológico ayuda a la homeostasis dentro y entre los tejidos. **Marko Šestan, Bruno Raposo, Miguel Rendas, David Brea, Roksana Pirzgalska, Ana Rasteiro, Maria Aliseychik, Inês Godinho, Hélder Ribeiro, Henrique Veiga-Fernandes y colegas** encontraron un papel para las células inmunes en la regulación de los niveles de glucosa en sangre en ratones. En ayunas, un tipo de célula linfóide innata llamada ILC2 aumenta en número en el páncreas y contribuye a la producción de glucagón, una hormona necesaria para evitar que los niveles de azúcar en sangre bajen demasiado. Las ILC2 migraron al páncreas desde el intestino en un proceso que depende de la activación de las neuronas que inervan el intestino desde áreas del cerebro asociadas con la detección de glucosa. Las citocinas producidas por las ILC2 podrían inducir a las células pancreáticas a expresar glucagón.

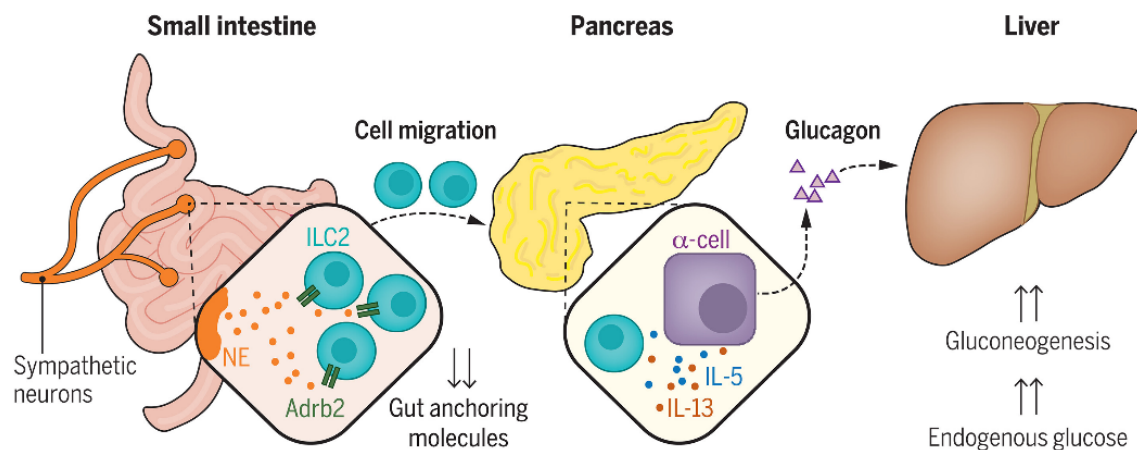
El páncreas endocrino es un órgano que contribuye a la homeostasis metabólica de la glucosa mediante la liberación de las hormonas pancreáticas insulina y glucagón. El glucagón es secretado a la sangre por las células alfa ubicadas en el islote pancreático de Langerhans. El ayuno o las actividades deportivas que consumen mucha energía pueden dar lugar a concentraciones bajas de glucosa en plasma y, en respuesta, se estimula la secreción de glucagón para promover la producción endógena de glucosa en el hígado. El aumento de los niveles de glucagón promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas, mediante las cuales el glucógeno y los sustratos no carbohidrato, respectivamente, se transforman en glucosa endógena. El sistema nervioso central también desempeña un papel importante en la modulación de la homeostasis de la glucosa al regular la secreción de hormonas pancreáticas de acuerdo con las necesidades metabólicas sistémicas de glucosa. Los linfocitos adaptativos e innatos pueden moldear la homeostasis de la glucosa modulando la absorción de glucosa, el gasto de energía y la actividad endocrina.

A pesar del creciente reconocimiento de que diversos sistemas reguladores moldean la homeostasis de la glucosa, no está claro cómo las interacciones entre sistemas pueden influir en los niveles de glucosa en el organismo. Interfaz de los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino genera interacciones entre los sistemas nervioso e inmunológico en los órganos periféricos que han ido surgiendo como reguladores fundamentales de la fisiología del huésped, el gasto energético adiposo y la defensa tisular. Estas observaciones plantearon la hipótesis de que los sistemas nervioso e inmunológico pueden cooperar para integrar los niveles de energía corporal, modulando así el sistema endocrino y vías de comunicación entre órganos que controlan la homeostasis de la glucosa.

Mediante el uso de ratones con diferentes niveles de deficiencia de linfocitos, los autores vieron que las células linfoides innatas (ILC) contribuyen a mantener los niveles fisiológicos de glucosa en sangre en ayunas y los niveles de glucagón. En particular, los ratones que carecen de linfocitos innatos mostraron niveles reducidos de glucagón en sangre, gluconeogénesis alterada a partir del piruvato y niveles bajos de glucosa en sangre en ayunas. Los métodos de trasplante y de eliminación celular condicional revelaron que las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) eran suficientes y necesarias para preservar los niveles fisiológicos de glucosa en sangre, inducir la secreción de glucagón y promover la gluconeogénesis hepática. Encontraron ILC2 dentro de los islotes de Langerhans y las ILC2 o las citocinas derivadas de ILC2 activaron las células alfa pancreáticas para secretar glucagón *in vitro*. Los experimentos de fotoconversión genética revelaron que el ayuno indujo la migración de ILC2 intestinales al páncreas, lo que se asoció con la expresión de genes asociados y reducción de ILC2 en el tejido intestinal. El rastreo, las manipulaciones químicas, genéticas y quimiogénicas demostraron que las neuronas intestinales que se conectaban al cerebro eran necesarias y suficientes para impulsar el aumento del número de ILC2 en el páncreas en un período de ayuno de 16 horas. El estudio del receptor beta 2 adrenérgico (ADRB2) en las ILC2 reveló que la señalización adrenérgica autónoma de las ILC2 era esencial para la migración inducida por el ayuno y los nervios de las ILC2 al páncreas.

Este trabajo explora un circuito de comunicación interorgánica poco apreciado en la interfaz de los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino. Los datos proporcionan evidencia que respalda que, durante 16 horas de ayuno, las señales neuronales adrenérgicas redujeron la expresión de los receptores de anclaje intestinal de las ILC2 y promovieron la migración de las ILC2 desde el intestino hasta el páncreas, en la que las citocinas de tipo 2 pueden estimular la producción de la hormona glucagón, lo que desencadena la producción endógena de glucosa en el hígado. En respuesta a los bajos niveles de energía, las neuronas catecolaminérgicas fueron esenciales para la migración de las

ILC2 intestinales al páncreas a través de señales ADRB2 intrínsecas a las células. Dado que anteriormente se había demostrado que los linfocitos T adaptativos regulaban la absorción de glucosa exógena y el gasto de energía, estos hallazgos sugieren que los linfocitos adaptativos e innatos calibran los niveles de glucosa a través de la división del trabajo: las células T adaptativas promueven la captación de glucosa exógena, mientras que las ILC2 controlan la producción de glucosa endógena. Aunque se ha establecido que las neuronas simpáticas median directamente la secreción rápida de glucagón en el contexto de las conexiones neuromanpancreáticas, este estudio indica que las señales adrenérgicas en el intestino podrían promover la producción y liberación de glucagón en el páncreas de manera indirecta, a través de la regulación de las ILC2. Como tal, el acoplamiento de señales adrenérgicas directas e indirectas puede garantizar la liberación adecuada de glucagón y la gluconeogénesis en respuesta a la hipoglucemia. Por lo tanto, esto sería coherente con una ruta de comunicación neuroinmune e interorgánica que controla la función endocrina y la homeostasis de la glucosa. Finalmente, este trabajo también puede proporcionar un mayor conocimiento sobre cómo se pueden aprovechar las funciones neuronales e inmunitarias en el contexto de los trastornos endocrinos y metabólicos en humanos.



Marko Šestan et al. Neuronal-ILC2 interactions regulate pancreatic glucagon and glucose homeostasis. *Science*, 17 Jan 2025, Vol 387, Issue 6731. DOI: [10.1126/science.adj3624](https://doi.org/10.1126/science.adj3624)

La carga mundial y regional de la neuropatía diabética periférica

La neuropatía periférica diabética (NPD) es un daño a los nervios periféricos dependiente de la longitud que surge como una complicación de la diabetes tipo 1 o tipo 2 en hasta el 50% de los pacientes. La NPD representa una carga sustancial para los pacientes, que pueden experimentar deterioro de la marcha y pérdida del equilibrio, lo que los predispone a caídas y fracturas, y dolor neuropático, que con frecuencia es difícil de tratar y reduce la calidad de vida. La NPD avanzada puede provocar úlceras en el pie diabético y heridas que no cicatrizan y que a menudo requieren la amputación de las extremidades inferiores. Desde una perspectiva socioeconómica, la DPN aumenta tanto los costes directos de atención médica como los costes indirectos por pérdida de productividad debido a la discapacidad relacionada con la neuropatía. **Masha G. Savelieff, Melissa A. Elafros, Vijay Viswanathan, Troels S. Jensen, David L. Bennett y Eva L. Feldman** analizan la importancia de comprender las variaciones específicas de cada país y región en la prevalencia de DPN para informar sobre la política de salud pública y asignar recursos de manera adecuada. También exploran cómo la identificación de los factores de riesgo de DPN puede guiar las estrategias de tratamiento y prevención y ayudar al desarrollo de la infraestructura de atención médica para las poblaciones en riesgo. Revisan la evidencia de que los factores metabólicos más allá de la hiperglucemia contribuyen al desarrollo de DPN, lo que requiere un cambio del control glucémico puro al control metabólico multiobjetivo, incluida la pérdida de peso y las mejoras en los perfiles lipídicos.

Savelieff, M.G., Elafros, M.A., Viswanathan, V. et al. The global and regional burden of diabetic peripheral neuropathy. *Nat Rev Neurol* 21, 17–31 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01041-y>



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Enfermedades infecciosas en 2025

“La crisis de la COVID-19 puede haber pasado, pero sigue habiendo una dura lección: el mundo está lamentablemente mal preparado para la próxima pandemia”, dijo António Guterres, Secretario General de las Naciones Unidas, en el Día Internacional de Preparación para Epidemias, el 24 de diciembre de 2024. Sus comentarios coincidieron con los del Director General de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, cuando se le preguntó si el mundo está mejor preparado para la próxima pandemia. Señaló que, si bien se han aprendido algunas lecciones dolorosas, todavía existen muchas de las mismas debilidades y vulnerabilidades que permitieron que la COVID-19 se afanzara hace 5 años. Existen muchos motivos de preocupación, entre ellos las infecciones por el virus de la gripe aviar A (H5N1) altamente patógeno en adultos, que está causando gran preocupación en los círculos de salud mundial. El H5N1 ya ha provocado una muerte en Luisiana (EE. UU.) por uso insuficiente de equipos de protección personal entre personas expuestas ocupacionalmente. Sin embargo, varios eventos clave en 2025 presentan oportunidades importantes para actuar contra las enfermedades infecciosas. Las decisiones que se tomen este año tendrán implicaciones de gran alcance para las pandemias y la salud mundial en general.

Mayo de 2025 es la fecha límite para que los Estados miembros de la OMS concluyan sus prolongadas negociaciones sobre un Acuerdo sobre pandemias en la Asamblea Mundial de la Salud. El Acuerdo, destinado a prevenir, prepararse y responder a las pandemias, es de vital importancia para abordar la COVID-19 y futuras pandemias. Sin embargo, los países no han podido llegar a un consenso, en particular sobre cuestiones polémicas como el intercambio de información sobre patógenos y tecnologías esenciales como vacunas y tratamientos. Alcanzar una posición de solidaridad es, sin duda, un desafío en un mundo cada vez más fragmentado, pero si el acuerdo fracasa, representará un fracaso masivo para la salud mundial y podría dañar sustancialmente la credibilidad de la OMS como un organismo multilateral de salud eficaz.

En marzo, la Cumbre de alto nivel de compromisos de Gavi para 2025 será organizada conjuntamente por la UE y la Fundación Bill y Melinda Gates. Gavi, que desempeña un papel crucial en el aumento del acceso a la inmunización en los países de bajos ingresos, busca recaudar al menos 9000 millones de dólares para financiar su estrategia más ambiciosa para 2026-30 (Gavi 6.0): proteger a 500 millones de niños; salvar al menos 8-9 millones de vidas adicionales entre 2026 y 2030; e impulsar la seguridad sanitaria mundial respondiendo a 150 brotes de enfermedades. Una Gavi plenamente financiada es un pilar vital de la salud mundial, ya que salvaguarda la cobertura de inmunización, reduce las desigualdades en materia de salud y previene la incidencia de enfermedades y la mortalidad infantil, en particular en los países de bajos ingresos.

También se espera que el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria lance su octavo ciclo de recaudación de fondos este año. Es probable que la cantidad solicitada supere el objetivo mínimo de 18 000 millones de dólares de la séptima reposición. Pero con los cambios en la administración estadounidense (el mayor donante del Fondo Mundial), existe incertidumbre sobre si se cumplirán los compromisos de financiación. El Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA (PEPFAR) enfrenta preocupaciones similares en medio de disputas políticas sobre la organización: su reautorización temporal por parte del gobierno estadounidense expira en marzo de 2025.

En un entorno de ajuste fiscal, los gobiernos pueden inclinarse a adoptar una perspectiva de corto plazo en la que la salud mundial pase a un segundo plano en sus prioridades políticas. Pero las inversiones en salud mundial ofrecen un rendimiento increíble de la inversión que justifica un compromiso continuo. Desde 2000, Gavi ha protegido a más de 1100 millones de niños, ha salvado 18.8 millones de vidas y ha generado más de 250 000 millones de dólares en beneficios económicos para las economías de bajos ingresos. Se estima que la GAVI 6.0 generará al menos 100 000 millones de dólares en beneficios económicos para los países que la implementan. De manera similar, el Fondo Mundial ha reducido las muertes por VIH, tuberculosis y malaria en un 61% desde 2002 y ha salvado 65 millones de vidas. Como el mayor proveedor multilateral de subvenciones para sistemas de salud resilientes y sostenibles, el Fondo Mundial también ha invertido sustancialmente (1800 millones de dólares solo en 2023) para fortalecer los sistemas de salud no solo para combatir el VIH, la tuberculosis y la malaria, sino también para prepararse contra otras amenazas, como la propagación de la resistencia a los antimicrobianos y el cambio climático.

Las amenazas de las enfermedades infecciosas no han sido vencidas; al menos en algunos casos, han sido controladas, pero están listas para resurgir, si les permitimos hacerlo por complacencia. 2025 no es el momento de flaquear; es el momento de reafirmar los compromisos con la salud y el bienestar mundiales, poner en práctica las lecciones de la COVID-19, fortalecer la solidaridad y garantizar que el mundo pueda enfrentar los desafíos de salud que todos enfrentamos. Hacer realidad esta visión es posible, con suficiente coraje y convicción.

The Lancet. Infectious diseases in 2025: a year for courage and conviction. The Lancet, Volume 405, Issue 10473, 97, 2025.

No pretendamos que la COVID-19 no sucedió

Hace poco más de 5 años, en la víspera de Año Nuevo de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se enteró de los primeros casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Ya se estaba gestando una enorme tormenta mundial de enfermedades infecciosas que paralizaría el mundo, con profundos impactos económicos, sociales y políticos que todavía resuenan hoy. Es comprensible que los gobiernos y las personas quieran olvidar que la pandemia de COVID-19 alguna vez ocurrió, pero esa amnesia colectiva impide que la humanidad esté preparada para la próxima pandemia. El mundo hizo lo mismo en la década de 1920, ansioso por dejar atrás la devastación de la pandemia de gripe de 1918. Una repetición de este comportamiento desperdicia oportunidades en este momento para institucionalizar e incorporar las mejores prácticas para las amenazas actuales y futuras.

Desde el 1 de enero de 2020, la OMS activó mecanismos de respuesta de emergencia y trabajó con organizaciones públicas, privadas, internacionales y no gubernamentales, instituciones académicas y de investigación, y otros para enfrentar la COVID-19 en todo el mundo. Esto incluyó medidas para reforzar la vigilancia; implementar estrategias y orientación basadas en evidencia para prevenir la propagación; mejorar la comunicación; entregar diagnósticos, vacunas y medicamentos; y más. En su pico en enero de 2021, los países informaban alrededor de 100 000 muertes relacionadas con la COVID-19 cada semana. El número de casos notificados alcanzó los 23.5 millones por semana a principios de 2022, cuando surgió la variante ómicron. Desde 2020, se han notificado a la OMS al menos 7 millones de muertes, aunque las estimaciones reales de mortalidad son al menos tres veces mayores. Aún queda por comprender y cuantificar el impacto total de la pandemia.

Ahora en su sexto año de circulación, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el virus que causa la COVID-19, sigue evolucionando e infectando a las personas, lo que provoca una enfermedad grave, un estado posterior a la COVID-19 (también llamado Covid prolongado) y la muerte. Actualmente, la OMS recibe datos sobre las muertes por COVID-19 de solo unos 34 países de los 234 países y territorios de todo el mundo. Solo en ese subconjunto, hay un promedio de al menos 4000 muertes por mes. Aunque se lograron altos niveles de vacunación contra la COVID-19 durante los primeros 3 años de la pandemia en los países con acceso a las vacunas, las tasas actuales son extremadamente bajas. Según los informes, menos del 2% de las personas mayores de 60 años en riesgo en los estados miembros de la OMS han recibido una dosis de la vacuna contra la COVID-19 desde principios de 2024, y la tasa de aceptación es igualmente baja incluso entre los trabajadores de la salud y la atención.

Numerosos paneles independientes han formulado más de 300 recomendaciones para prevenir una catástrofe futura, pero la falta de avances amenaza con borrar los avances logrados con mucho esfuerzo durante la pandemia. Lamentablemente, cada vez es más difícil prepararse para la próxima pandemia, especialmente debido a la menor confianza en los líderes políticos, las instituciones y la ciencia, y a las urgentes prioridades nacionales. A pesar de estos desafíos, los estados miembros de la OMS siguen elaborando un acuerdo jurídicamente vinculante destinado a fortalecer la prevención, la preparación y la respuesta ante pandemias. Impulsar este acuerdo es fundamental para apuntalar los sistemas y las capacidades antes de la próxima pandemia. Aunque las negociaciones han sido difíciles, no han terminado, y se espera que el sentido compartido de urgencia impulse a los países a encontrar una manera de avanzar y finalizar el acuerdo a tiempo para la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2025.

Es imperativo que, en el camino, todos los países se comprometan a respetar los principios de transparencia y a compartir información durante futuros brotes (no a asignar culpas), de modo que todos los países puedan tomar medidas concretas para prevenir, preparar y mitigar futuras epidemias

y pandemias. Lamentablemente, el mundo aún carece de los datos y el acceso necesarios para comprender plenamente los orígenes de la COVID-19. Esa información ayudará a prevenir las pandemias en sus inicios. La OMS ha pedido reiteradamente a China que comparta toda la información disponible sobre los primeros casos, los animales vendidos en los mercados de Wuhan, los laboratorios que trabajan con coronavirus y más, pero hasta la fecha no ha recibido esta información.

La COVID-19 no solo sigue siendo una amenaza para la salud mundial, sino que el año pasado el mundo fue testigo del resurgimiento, la aparición o la expansión geográfica de la gripe aviar, la neumonía porcina clásica, el cólera, el dengue, la fiebre de Oropouche, la enfermedad del virus de Marburgo y otras enfermedades infecciosas. El cambio climático y las interacciones cada vez mayores entre animales y seres humanos están aumentando los riesgos de enfermedades nuevas o reemergentes. El legado de la COVID-19 no debe definirse únicamente por el dolor, la pérdida y la disrupción. Más bien, la experiencia está llena de lecciones que el mundo no debería desaprovechar. La próxima pandemia (que no es una cuestión de si ocurrirá, sino de cuándo) no esperará.

Maria D. Van Kerkhove. Don't pretend COVID-19 didn't happen. Science, 16 Jan 2025, Vol 387, Issue 6731, p. 229. DOI: [10.1126/science.adv8836](https://doi.org/10.1126/science.adv8836)

Identificación y reducción de los riesgos de complicaciones neurológicas asociadas con la vacunación

Las vacunas protegen contra muchas enfermedades infecciosas, incluidas algunas que pueden causar daño directo o indirecto al sistema nervioso. Las consecuencias neurológicas graves de la inmunización suelen ser extremadamente raras, aunque tienen el potencial de poner en peligro los programas de vacunación, como se demostró más recientemente durante la pandemia de COVID-19. Los neurólogos y psiquiatras tienen un papel importante en la identificación de señales de seguridad a nivel de población y de pacientes individuales, así como en brindar asesoramiento sobre el perfil de riesgo-beneficio de la vacunación en cohortes de pacientes con diversas afecciones neuropsiquiátricas. **Lahiru Handunnetthi, Maheshi N. Ramasamy, Lance Turtle y David P. J. Hunt** revisaron los vínculos entre la vacunación y la enfermedad neurológica y consideran cómo se pueden evaluar las señales emergentes e identificar su base mecanicista. Revisaron ejemplos de infecciones neurotrópicas con vacunas vivas atenuadas, así como secuelas neuroinmunológicas y neurovasculares de otros tipos de vacunas. Destacan que dichos riesgos suelen ser eclipsados por las complicaciones neurológicas asociadas con la infección natural y analizan cómo se pueden mitigar aún más los riesgos. La pandemia de COVID-19 ha puesto de relieve la necesidad de identificar y minimizar rápidamente los riesgos neurológicos de la vacunación, y revisan las estructuras que se deben desarrollar para proteger la salud pública contra estos riesgos en el futuro.

Puntos clave: Las vacunas tienen un papel clave en la salud pública al proteger a las poblaciones contra las enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades neurológicas causadas por infecciones. Las complicaciones neurológicas graves de la vacunación son extremadamente raras, pero cuando ocurren tienen el potencial de poner en peligro los programas de vacunación. Las vacunas vivas atenuadas, como las vacunas contra la fiebre amarilla y la poliomielitis, conllevan un riesgo muy pequeño de infecciones neurotrópicas; los factores específicos de la vacuna y del receptor pueden predisponer a estas complicaciones. Las complicaciones neurológicas muy raras de la vacunación incluyen afecciones neuroinmunológicas como el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomiелitis diseminada aguda y la narcolepsia, y afecciones neurovasculares como la trombosis de los senos venosos cerebrales y el accidente cerebrovascular. A excepción de las vacunas vivas en personas inmunodeprimidas y la vacuna contra la fiebre amarilla en personas con miastenia gravis, la vacunación suele ser segura en personas con enfermedades neurológicas, con perfiles de riesgo-beneficio muy positivos. Los avances recientes en la vinculación de datos han permitido monitorear el perfil de seguridad neurológica de las vacunas a medida que se implementan, casi en tiempo real, y han permitido sopesar estos riesgos frente a los riesgos de infección en personas no vacunadas.

Handunnetthi, L., Ramasamy, M.N., Turtle, L. et al. Identifying and reducing risks of neurological complications associated with vaccination. Nat Rev Neurol 20, 541–554 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01000-7>

Las 20 bacterias más estudiadas

Los microbios modelo como *Escherichia coli* acaparan la atención de los científicos, lo que deja a la mayoría de las bacterias conocidas con pocas publicaciones dedicadas a ellas. **Paul Jensen**, un biólogo de sistemas microbianos de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, quería ver si las herramientas de inteligencia artificial (IA), como los grandes modelos de lenguaje, podían sintetizar la investigación sobre diferentes microorganismos. Así que localizó todos los artículos relevantes sobre una especie bacteriana que estudia su laboratorio (un organismo que causa caries dental llamado *Streptococcus sobrinus*), pero descubrió que ya los había leído todos, unas pocas docenas en total.

Muchos microbiólogos estarán en una posición similar, o peor. En un estudio publicado en el servidor de preimpresión bioRxiv en enero, Jensen descubrió que solo diez especies bacterianas representan la mitad de todas las publicaciones, mientras que casi tres cuartas partes de todas las bacterias nombradas no tienen un solo artículo dedicado a ellas. “Hemos aprendido mucho sobre un pequeño número de especies”, dice Jensen. Pero “para muchas bacterias, no hay nada que un modelo de lenguaje, que una IA pueda leer”. Los microbios importantes para la salud humana (y de la Tierra) están especialmente poco estudiados, dicen los investigadores.

Al igual que otros científicos de la vida, los microbiólogos estudian organismos modelo, con la esperanza de que los conocimientos obtenidos de los favoritos de laboratorio que se comportan bien, como *Escherichia coli*, sean relevantes para otros organismos. En muchos casos lo son: los cimientos de la biología molecular se construyen a partir de experimentos con *E. coli*. Pero a medida que los científicos amplían el catálogo de vida microbiana con cada muestra de piel, heces o suelo que secuencian, aumenta la posibilidad de descubrir conocimientos nuevos e inusuales. Para cuantificar el sesgo de la microbiología hacia un pequeño número de organismos modelo, Jensen consultó una base de datos de 43 409 especies bacterianas únicas y contó el número de artículos indexados por PubMed (un repositorio de literatura biomédica administrado por el gobierno de los EE. UU.) que menciona cada especie en el título o resumen. Como era de esperar, *E. coli* ocupó el primer lugar, con más de 312 000 publicaciones, el 21% del total. El resto de los diez primeros consistían principalmente en patógenos humanos, como *Staphylococcus aureus*, una infección oportunista, *Mycobacterium tuberculosis* y *Helicobacter pylori*, un microbio estomacal que puede causar úlceras e incluso cáncer. Pero el 74% de las especies bacterianas no se mencionaron en el título o resumen de ningún artículo indexado. Y la brecha entre las bacterias conocidas y las estudiadas también se ha ampliado en los últimos 25 años, debido en parte a los estudios del microbioma que secuencian microbios en masa.

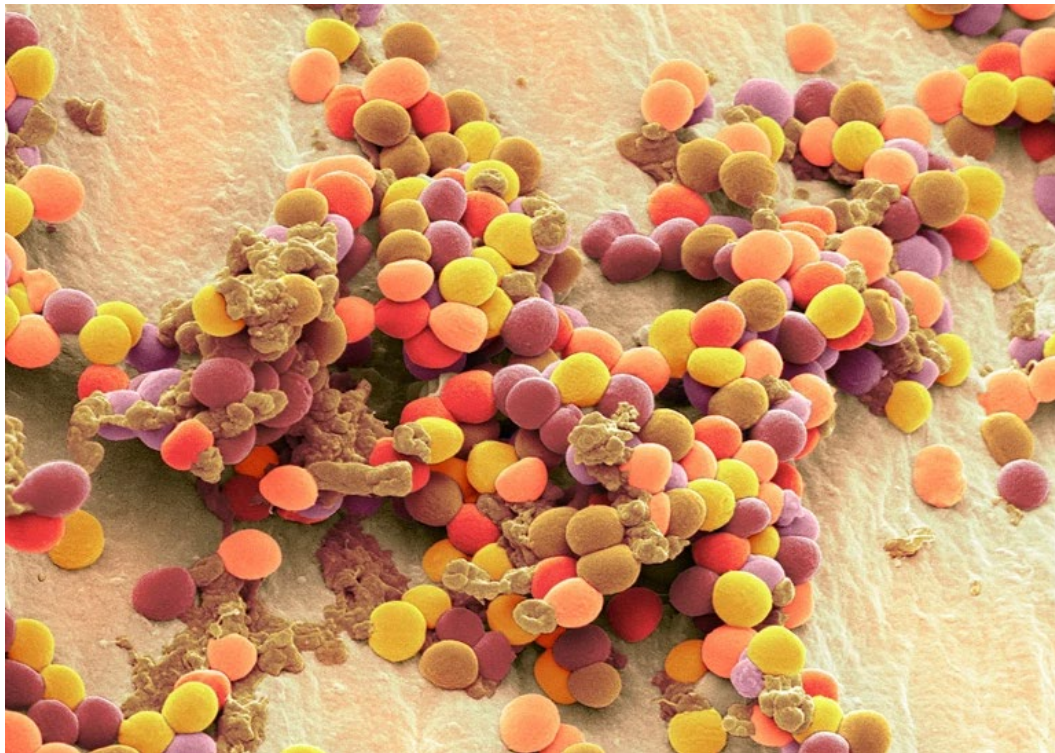
Nicola Segata, un científico del microbioma de la Universidad de Trento en Italia, está consternado por las conclusiones del estudio, pero no sorprendido. Con una o dos excepciones, los microbios abundantes en los microbiomas humanos saludables no entran en la lista de las 50 bacterias mejor estudiadas. Y muchos organismos importantes para la salud humana que Segata y otros han descubierto ni siquiera han sido nombrados, y mucho menos estudiados. “Estas especies todavía tienen un largo camino por recorrer antes de que se las estudie al nivel que merecen”, añade.

Los microbios que se encuentran en diversos ecosistemas, como los océanos y el suelo, también están notablemente poco estudiados, señala Brett Baker, un ecólogo microbiano de la Universidad de Texas en Austin. “Ninguno de los organismos dominantes en la naturaleza está en esta lista”, dice. “Eso es un problema”.

Según los investigadores, corregir el sesgo de publicación de la bacteriología no será fácil, pero será necesario hacerlo para aprovechar los beneficios de los estudios del microbioma. Uno de los desafíos es cultivar microbios poco estudiados en el laboratorio: *E. coli* se volvió popular, en parte, porque crece fácilmente. Muchos de los microbios mejor estudiados comparten esta característica. Jensen es optimista en cuanto a que los científicos pueden aprender a cultivar microbios importantes, pero poco estudiados. Baker cree que los microbiólogos podrían inspirarse en la naturaleza y estudiar mezclas de microbios creadas en el laboratorio.

Los esfuerzos a gran escala también podrían llenar los vacíos. La organización sin fines de lucro de ciencia abierta *Align to Innovate* acaba de iniciar un proyecto de un millón de dólares para caracterizar el crecimiento de 1000 microbios en 1000 condiciones individuales, con distintos niveles de nutrientes y oxígeno y temperatura, dice la directora del proyecto Shantal Al Habib, que tiene su base en Toronto, Canadá. Los datos estarán disponibles gratuitamente para los científicos y podrían ayudar a entrenar modelos de IA para obtener más información sobre la vida microbiana, añade Pete Kelly, el líder del programa científico del grupo en San Francisco, California.

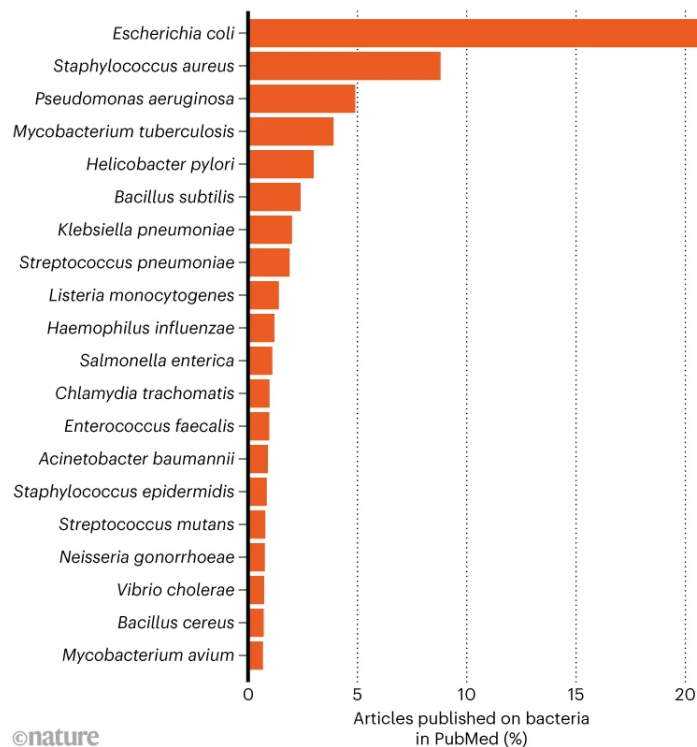
Jensen, que también participa en el proyecto *Align to Innovate*, dice que la respuesta no es que los microbiólogos abandonen organismos modelo como *E. coli* en favor de especies más exóticas. Pero, añade, "si seguimos haciendo microbiología de la misma manera, nos llevará 10 000 años antes de que tengamos una buena comprensión de todos estos diferentes microbios".



Staphylococcus. Credit: Steve Gschmeissner/SPL

MOST STUDIED BACTERIA

These 20 species have been the subject of the most publications in the scientific literature. Moreover, half of all articles discuss only ten species.



©nature

Ewen Callaway. *Nature*, 10 Jan, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-00038-x>
 Jensen, P. A. Preimpresión en bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2025.01.04.631297> (2025).

Norovirus: El “Ferrari de los virus” que está aumentando en el hemisferio norte

El norovirus, que causa diarrea explosiva y vómitos, puede estar aumentando debido a una variante que esquiva los anticuerpos y a la socialización posterior al COVID-19.

El “Ferrari de los virus” está teniendo una temporada excepcional. El norovirus, que se propaga por cruceros, hogares y centros de atención a largo plazo, está experimentando un aumento notable en invierno en el hemisferio norte, enviando a un gran número de personas corriendo al baño y a muchas otras al hospital, y en casos raros, resultando fatal. En Estados Unidos, por ejemplo, en la primera semana de diciembre de 2024 se produjeron 91 brotes del virus intestinal, muy por encima del máximo anterior, 65, para la misma semana entre 2010 y 2024. Y los niveles de sus genes en las aguas residuales estadounidenses son un orden de magnitud superiores a los del año pasado.

“Los primeros datos de la primera parte de la temporada sin duda respaldan que vamos a tener un año bastante intenso de norovirus”, afirma Lisa Lindesmith, que estudia el virus en la Universidad de Carolina del Norte (UNC) en Chapel Hill. Parte del aumento puede deberse a una nueva variante del virus, desconocida para el sistema inmunológico de muchas personas, y a la reanudación de los cruceros y otras reuniones que la pandemia de COVID-19 interrumpió. Y no hay ninguna vacuna a la vista: la candidata más avanzada acaba de fracasar en un ensayo clave y otras no estarán listas hasta dentro de varios años.

El norovirus prospera en climas fríos y provoca diarrea explosiva y vómitos que normalmente solo duran un día. Sin embargo, varias semanas después de que las personas se recuperan, aún pueden transmitir el virus, que puede permanecer infeccioso durante largos períodos en las superficies. Es notoriamente resistente a muchos desinfectantes, y los estudios en voluntarios adultos han demostrado que solo una traza de virus es suficiente para enfermar a una persona. Las ostras también son una fuente de infección, porque los moluscos que se alimentan por filtración concentran el virus del agua contaminada en sus tejidos. Las autoridades sanitarias de Estados Unidos emitieron varias advertencias sobre ostras infectadas en diciembre, y Francia ha prohibido la recolección de ostras en ciertas regiones debido a brotes de norovirus.

Para la mayoría de las personas, el virus es una miseria pasajera que crea el tipo equivocado de recuerdos inolvidables de una boda o una reunión navideña. Pero, “puede ser bastante grave”, dice Mary Estes, viróloga del *Baylor College of Medicine*, que es una investigadora líder en este pequeño campo. Aunque la mortalidad relacionada con el norovirus es baja en los países ricos, mata a unos 200 000 niños pequeños en el mundo en desarrollo cada año.

Incluso en Estados Unidos, es la principal causa de hospitalización por enfermedad diarreica, que afecta especialmente a niños pequeños y ancianos. Las personas inmunodeprimidas, en particular los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia o los receptores de trasplantes que toman medicamentos antirrechazo, pueden tener infecciones crónicas que duran meses o incluso años. Muchas personas enfermas también faltan al trabajo, lo que a nivel mundial genera unas pérdidas anuales estimadas en 60 000 millones de dólares.

Dado que los síntomas se resuelven rápidamente en la mayoría de los casos, pocas personas buscan atención médica, pero en Estados Unidos, los informes de brotes relacionados con el norovirus (dos o más enfermedades de una fuente común) este invierno superan con creces los 2500 que se ven habitualmente. Los cruceros también se están viendo muy afectados. En el Reino Unido, los laboratorios que realizan pruebas para detectar el virus informaron un 63% más de muestras positivas en las últimas 2 semanas de 2024 que el promedio, y las hospitalizaciones aumentaron un 11%.

Albert Kapikian, de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, descubrió el primer norovirus en 1972 a partir de un brote de “enfermedad de los vómitos de invierno” que se produjo en una escuela primaria de Norwalk, Ohio (de ahí el nombre “noro”). Desde entonces, los científicos han descrito más de 30 variantes importantes que circulan en los seres humanos, que se distinguen por cambios en su proteína de superficie, VP1, que es el objetivo principal de los anticuerpos que pueden

“neutralizarlo”. “Este virus es muy bueno para eludir los anticuerpos”, dice la veterana investigadora de norovirus Christine Moe, de la Universidad Emory. “Solía pensar que era el patógeno más exitoso hasta que llegó el COVID”.

El mundo tuvo cuatro olas masivas de norovirus entre 2002 y 2012, “la mayor cantidad de pandemias de cualquier virus en el siglo XXI”, dice Ralph Baric de la UNC, que ha estudiado el patógeno durante mucho tiempo. Cada una de ellas surgió cuando una nueva variante del norovirus reemplazó a la dominante. Pero desde 2012, un conjunto de variantes relacionadas llamadas GII.4 ha tomado el control. “Uno de los temas más candentes en la investigación sobre el norovirus es por qué, después de tener esos eventos de reemplazo tan frecuentes, ese proceso se ha ralentizado”, dice Lindesmith, que trabaja en el laboratorio de Baric.

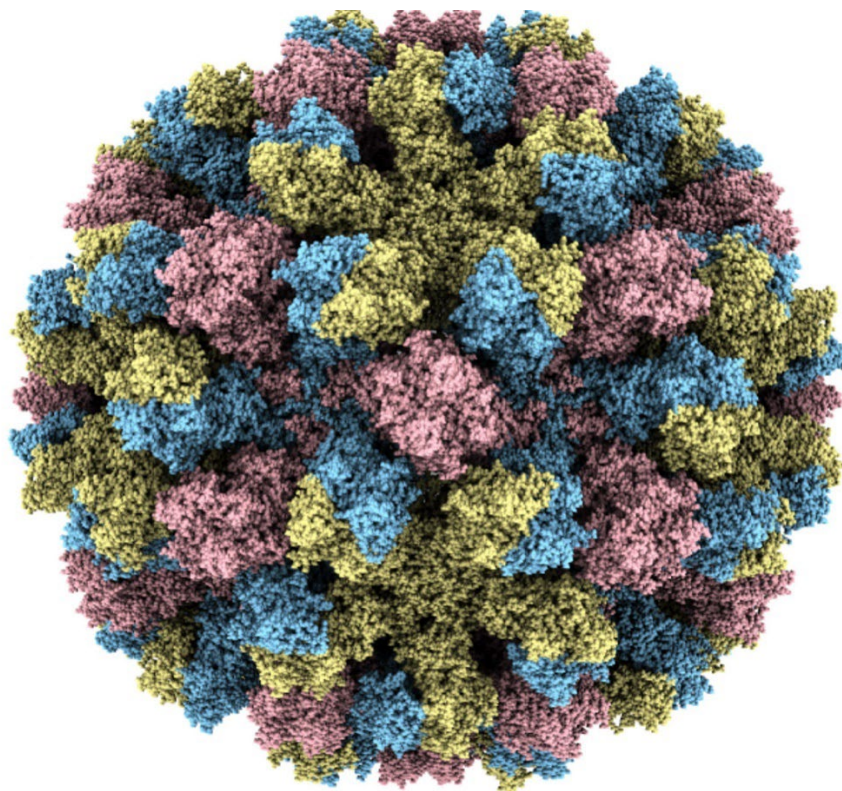
Un cambio que podría ayudar a explicar el aumento de casos de este invierno es el éxito de GII.17, una variante que ha circulado en niveles bajos durante décadas. GII.17 comenzó a aumentar en los EE. UU. y seis países europeos el año pasado, informó un artículo del 26 de septiembre de 2024 en Eurosurveillance. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., el 70% de los 56 aislamientos virales secuenciados entre el 1 de septiembre y fin de año pertenecen al linaje GII.17. El Reino Unido y los Países Bajos también están viendo el dominio de GII.17. No estará claro si pondrá fin al reinado de 12 años de GII.4 como variante dominante durante muchos meses.

Tampoco está claro qué le dio finalmente una ventaja a GII.17. La investigadora de norovirus Miranda de Graaf en el Centro Médico Erasmus dice que el virus encontrado en los Países Bajos ha mutado significativamente alejándose de otras cepas GII.17. La caída de la transmisión del norovirus debido al distanciamiento social durante la pandemia de COVID-19 también puede haber influido. “Si pasamos 3 o 4 años sin mucha exposición en la población, la predicción sería que esa inmunidad de fondo va a caer con el tiempo, y luego va a haber un gran aumento que se producirá en algún momento después, cuando las cosas vuelvan a la normalidad”, dice Baric.

Una vacuna contra el norovirus probablemente tendría un gran mercado mundial entre todas las edades, pero el desarrollo fue lento al principio. “La gente tardó mucho en reconocer que estos virus realmente están infectando a mucha gente”, dice Estes, lo que limitó la financiación para la investigación. El virus también es un desafío con el que trabajar; solo puede crecer de forma fiable en un complicado sistema de cultivo de organoides, desarrollado por Estes y sus colaboradores, que imita los intestinos humanos.

La vacuna candidata más avanzada, que contenía “partículas similares a virus” hechas de VP1, fracasó en un ensayo de eficacia en bebés, según informó su fabricante, HilleVax, en julio de 2024. Una empresa china, Zhifei, tiene en marcha un ensayo de eficacia en niños de una vacuna candidata que contiene VP1 de cuatro genotipos, incluidos GII.4 y GII.17. Y Moderna lanzó en septiembre de 2024 un ensayo de eficacia en adultos de una vacuna que utiliza ARN mensajeros que codifican VP1 de múltiples variantes (aunque no GII.17).

Incluso si una vacuna contra el norovirus demuestra ser segura y eficaz, se enfrenta a lo que Baric llama “uno de los virus más infecciosos de la naturaleza”, lo que significa que es poco probable que una vacuna prevenga todos los síntomas y detenga por completo la transmisión. Probablemente también requeriría refuerzos regulares. “Esta no va a ser una vacuna de una sola vez”, dice Lindesmith. Pero, al igual que las vacunas contra la COVID-19, una vacuna contra el norovirus podría frenar la propagación y evitar que las personas sufran enfermedades graves o incluso la muerte, evitando que un día de sufrimiento se convierta en algo mucho peor.



Creada a partir de la proteína de superficie principal del norovirus, esta partícula similar a un virus se asemeja mucho a la estructura del virus real y fue la base de una vacuna candidata reciente que fracasó en un ensayo clínico. B V Venkataram Prasad.

Jon Cohen. Science, 13 de enero de 2025. doi: [10.1126/science.zapmdgv](https://doi.org/10.1126/science.zapmdgv)

Japón aprueba el fármaco antiviral tecovirimat (TPOXX) que fracasó en dos ensayos de eficacia

El 2 de enero, la agencia reguladora de Japón emitió un comunicado de prensa que sorprendió a algunos científicos: había aprobado el fármaco antiviral tecovirimat, también conocido como TPOXX, para el tratamiento del mpox y dos primos, la viruela y la viruela bovina.

No existen tratamientos para el mpox, una enfermedad dolorosa y a veces mortal que ahora hace estragos en el África subsahariana, y el tecovirimat inicialmente parecía prometedor: previno la muerte en monos a los que se les administraron dosis letales de mpox y del virus de la viruela. La Unión Europea y el Reino Unido lo aprobaron en 2022, después de una epidemia anterior de mpox en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En aquel momento, se había demostrado que el fármaco era seguro en humanos, pero no existían datos de eficacia. Hasta hace poco, el mpox era una enfermedad rara limitada a aldeas remotas de África, lo que dificultaba la realización de ensayos a gran escala controlados con placebo. Pero en los últimos seis meses, dos estudios de este tipo han demostrado definitivamente que el tecovirimat no funciona en personas infectadas con ninguno de los dos clados del virus mpox. “Aprobarlo ahora es muy confuso”, dice Jason Zucker, un especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de Columbia que codirigió uno de los ensayos, el Estudio de Tecovirimat para el Mpox Humano (STOMP), en el que participaron principalmente HSH en Estados Unidos, Japón, América Latina, Sudáfrica y Tailandia. “Tengo mucha curiosidad por leer los estudios que utilicen los reguladores japoneses para aprobarlo”, añade el epidemiólogo Placide Mbala del Instituto Nacional de Investigación Biomédica de la República Democrática del Congo (RDC), que ayudó a dirigir el otro ensayo, llamado PALM007. Ese estudio, en la República Democrática del Congo, probó el medicamento tanto en niños como en adultos y tampoco encontró ningún beneficio.

No está claro qué llevó a la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón a aprobar el medicamento a pesar de los datos negativos. La agencia dijo a *Science* que “no responde

a ninguna pregunta sobre productos específicos". En un comunicado de prensa, el fabricante del medicamento, SIGA Technologies, dijo que la decisión de Japón se basó en resultados favorables de 15 ensayos clínicos que en conjunto incluyeron a 800 personas, aunque todos eran voluntarios sanos, lo que significa que esos ensayos solo podían medir la seguridad y cómo el cuerpo procesa el medicamento, no la eficacia. En un correo electrónico, SIGA le dijo a *Science* que la agencia también consideró los resultados de PALM007, pero los resultados de STOMP "no estaban disponibles en el momento de su revisión".

Los hallazgos de PALM007 y STOMP podrían hacer que las agencias farmacéuticas europeas reviertan su decisión. Y algunos sostienen que incluso deberían llevar a la FDA a revisar una aprobación de 2018 del medicamento contra la viruela, una posible amenaza bioterrorista, porque el mecanismo de acción es el mismo para ambos virus. (La FDA no ha aprobado el medicamento para el mpox).

El tecovirimat bloquea la interacción entre las proteínas celulares y una proteína de superficie común a los ortopoxvirus, lo que a su vez altera la formación de nuevas partículas virales y evita su liberación. Los estudios que demuestran que funciona en monos llevaron a la FDA a aprobar el tratamiento contra la viruela. Como la viruela fue erradicada hace cuatro décadas, la agencia se basó en la Norma Animal, que permite la aprobación de medicamentos contra amenazas a la seguridad nacional cuando los ensayos de eficacia son poco éticos o inviables. (La norma, adoptada a raíz del 11 de septiembre, también se ha utilizado para aprobar contramedidas contra la peste, el ántrax y varios gases nerviosos). Hasta ahora, el gobierno de Estados Unidos ha invertido más de 600 millones de dólares en 1.5 millones de dosis de tecovirimat para la Reserva Nacional Estratégica del país. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido siguieron con sus aprobaciones del fármaco para los tres poxvirus en 2022 en "circunstancias excepcionales".

Pero el fármaco fracasó en el mundo real. En el estudio PALM007, en el que participaron 600 personas, la piel no se curó más rápido en las personas que recibieron el fármaco, anunció el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) en un comunicado de prensa de agosto de 2024. La mortalidad fue del 1.7% tanto si las personas recibieron el fármaco como el placebo. PALM007 tampoco mostró ningún impacto en los niveles de virus en la sangre, las lesiones y la garganta.

Los resultados de STOMP, revelados por el NIAID en diciembre de 2024, fueron aún más nefastos. El fármaco volvió a no acortar el tiempo de curación de las lesiones, y la falta de eficacia fue tan clara que el NIAID canceló el estudio cuando había inscrito al 75% de los 719 participantes previstos. "Esta es una evidencia bastante convincente de que, cuando se usa solo, no va a ser eficaz", dice el director del estudio, Timothy Wilkin, un médico especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de California en San Diego.

Pero en una declaración de agosto de 2024 sobre PALM007, el director ejecutivo de SIGA, Diem Nguyen, dijo que la compañía estaba "muy animada" por los resultados y afirmó que algunos análisis preliminares de los datos del ensayo sugieren que tecovirimat "ofrece un beneficio potencial" a los pacientes con enfermedad grave y a los que buscaron tratamiento temprano. La bioestadística del NIAID, Lori Dodd, descarta esas insinuaciones. "[Las] diferencias observadas fueron pequeñas y no cumplieron los criterios estándar de significación estadística", dice.

El razonamiento detrás de las aprobaciones regulatorias es a menudo difícil de entender, dice John Rizk, quien está trabajando en un doctorado en farmacología en la Universidad de Maryland y fue coautor de un informe de noviembre de 2024 en *Drugs* sobre las terapias y vacunas mpox y su estado regulatorio.

En Europa, un plan de gestión de riesgos que se hizo público cuando se dio luz verde al fármaco decía que la EMA revisaría su decisión después de que nuevos estudios, incluido el STOMP, informaran los resultados. Marco Cavaleri, que dirige la oficina de amenazas biológicas para la salud y vacunas de la EMA, dice que la agencia "examinará" los datos de ambos ensayos y de un ensayo en curso en Brasil, Suiza y Argentina. En cuanto a la aprobación de Japón, "parece un poco extraña en este momento", dice Cavaleri, y dados los nuevos resultados, "habría tenido un problema" con recomendar la aprobación del fármaco hoy.

La MHRA dijo a *Science* que revisa anualmente todas las autorizaciones de fármacos realizadas bajo la disposición de "circunstancias excepcionales". Rizk dice que las agencias europeas deberían al menos emitir una carta de "estimado médico" para notificar a los médicos sobre los hallazgos de PALM007 y STOMP.

No está claro qué significan los nuevos datos para el tecovirimat como tratamiento contra la viruela. En una declaración enviada a *Science*, la FDA señala que el hecho de que el fármaco no haya acelerado la curación en los ensayos con mpox no significa que no sea eficaz contra la viruela. Si alguna vez se utiliza el fármaco para tratar la viruela en humanos, la FDA intentará obtener datos de los estudios. SIGA dijo a *Science* que los estudios con monos sugieren que funcionará en el tratamiento de la viruela porque "recapitulan con precisión" cómo causa la enfermedad y mata a las personas.



Jon Cohen. *Science*, 17 Jan 2025. doi: [10.1126/science.zs6ktjw](https://doi.org/10.1126/science.zs6ktjw)

Infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos

Las infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos causan una morbilidad y mortalidad significativas a nivel mundial. Estos patógenos adquieren fácilmente resistencia a los antimicrobianos (RAM), lo que resalta aún más su importancia clínica. Las Enterobacterias resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenémicos (p. ej., *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos y *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos son las más problemáticas y se han identificado como patógenos prioritarios. En respuesta a ello, se han desarrollado varias tecnologías de diagnóstico nuevas destinadas a detectar rápidamente la RAM, incluidas técnicas bioquímicas, moleculares, genómicas y proteómicas. En la última década también se ha autorizado el uso de múltiples antibióticos que han cambiado el panorama del tratamiento de estas infecciones tan difíciles.

Macesic, Nenad et al. *Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. The Lancet*, Volume 405, Issue 10474, 257 – 272, 2025.



euroespes
health

Genómica

Mutagénesis de 500 dominios proteicos humanos

Las variantes sin sentido que cambian las secuencias de aminoácidos de las proteínas causan un tercio de las enfermedades genéticas humanas. Existen decenas de millones de variantes sin sentido en la población humana actual, y la gran mayoría de ellas tienen consecuencias funcionales desconocidas. **Antoni Beltran, Xiang'er Jiang, Yue Shen y Ben Lehner** muestran un análisis experimental a gran escala de variantes sin sentido humanas en muchas proteínas diferentes. Mediante experimentos de síntesis de ADN y selección celular, cuantificaron el efecto de más de 500 000 variantes en la abundancia de más de 500 dominios proteicos humanos. Este conjunto de datos revela que el 60% de las variantes sin sentido patógenas reducen la estabilidad de las proteínas. La contribución de la estabilidad a la aptitud de las proteínas varía según las proteínas y las enfermedades y es particularmente importante en los trastornos recesivos. Combinaron mediciones de estabilidad con modelos de lenguaje proteico para anotar sitios funcionales en las proteínas. Los efectos mutacionales en la estabilidad se conservan en gran medida en los dominios homólogos, lo que permite una predicción precisa de la estabilidad en familias de proteínas completas mediante modelos de energía. Estos datos demuestran la viabilidad de analizar variantes de proteínas humanas a escala y proporcionan un gran conjunto de datos de referencia consistente para la interpretación de variantes clínicas y el entrenamiento y evaluación comparativa de métodos computacionales.

Beltran, A., Jiang, X., Shen, Y. et al. Site-saturation mutagenesis of 500 human protein domains. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08370-4>

Proyectos de expresión génica y tisular del desarrollo (GTEx) de primates humanos y no humanos

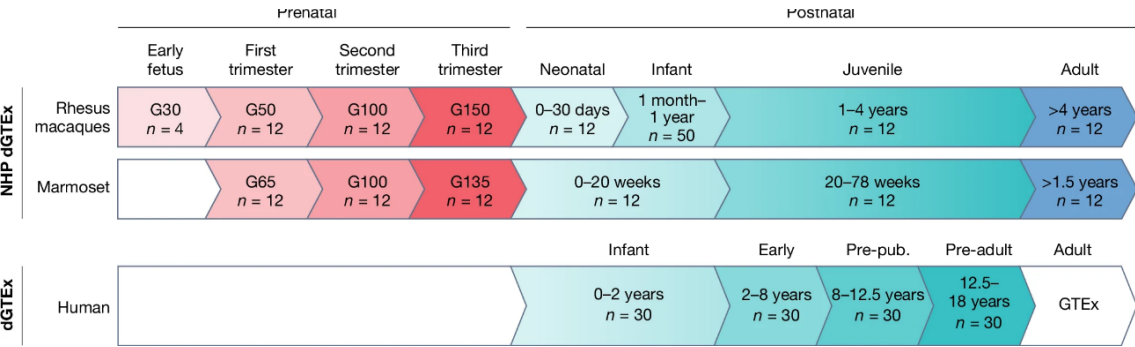
Muchas enfermedades humanas son el resultado de defectos tempranos del desarrollo. Como la mayoría de las enfermedades y trastornos pediátricos son raros, los niños están críticamente subrepresentados en la investigación. Los estudios de genómica funcional se basan principalmente en tejidos adultos y carecen de estados celulares críticos en ventanas de desarrollo específicas. Al mismo tiempo, se sabe poco sobre la conservación de los programas de desarrollo en las especies de primates no humanos (NHP), con implicaciones para la evolución humana. **Tim H. H. Coorens, Amy Guillaumet-Adkins, Rothem Kovner, Rebecca L. Linn, Victoria H. J. Roberts, Amrita Sule, Patrick M. Van Hoose y el consorcio dGTEx** presentan los proyectos de expresión génica y tisular del desarrollo (dGTEx), que abarcan a humanos y NHP y tienen como objetivo integrar la expresión génica, la regulación y los datos genéticos en todo el desarrollo y las especies. La cohorte dGTEx constará de 74 sitios de tejido en 120 donantes humanos desde el nacimiento hasta la edad adulta, y grupos de edad de NHP emparejados en términos de desarrollo, con animales prenatales y adultos adicionales, con 126 macacos rhesus (*Macaca mulatta*) y 72 titíes comunes (*Callithrix jacchus*). Los datos comprenderán la secuenciación del genoma completo, perfiles extensos de expresión génica en masa, unicelular y espacial, y datos de accesibilidad de la cromatina en los tejidos y el desarrollo. A través de la participación de la comunidad y la diversidad de donantes, el estudio dGTEx humano busca abordar las disparidades en la investigación genómica. Por lo tanto, dGTEx proporcionará un conjunto de datos y un banco de tejidos humanos y NHP de referencia, lo que permitirá la investigación de los cambios en el desarrollo de la expresión y la regulación génica, los trastornos infantiles y el efecto de la variación genética en el desarrollo. El cuerpo humano está formado por billones de células que trabajan en armonía, que poseen esencialmente el mismo genoma, pero tienen morfologías, funcionalidades y patrones de expresión distintos. Durante la última década, se han iniciado muchos esfuerzos para caracterizar y catalogar los patrones de expresión de tejidos y células adultas. A partir de 2010, el proyecto *Genotype-Tissue Expression* (GTEx) ha establecido un gran recurso de expresión genética y perfiles moleculares en una amplia variedad de tejidos humanos. La gran cantidad de donantes incluidos en GTEx ha permitido a los investigadores identificar variantes genéticas heredadas que alteran la expresión genética a través de efectos reguladores. Los avances tecnológicos desde mediados de la década de 2010 han permitido la aplicación de perfiles transcriptómicos de células individuales a cohortes a escala poblacional. En lugar de agregar la señal de expresión derivada del tejido en masa, la secuenciación de ARN de células individuales permite la caracterización de tipos y estados celulares, incluidos estados de expresión dinámicos y trayectorias de diferenciación. Utilizando estas tecnologías, iniciativas como el Atlas de células humanas, el Programa del Atlas Biomolecular Humano (HuBMAP), PsychEncode y la Red del Atlas de Células de la Iniciativa Cerebral (BICAN) están trazando sistemáticamente los tipos de células humanas y sus perfiles transcriptómicos en tejidos y órganos. Más recientemente, los métodos de secuenciación espacial han permitido la caracterización de la expresión génica *in situ*.

La mayoría de estos estudios se han centrado en tejidos adultos y no han trazado la trayectoria de desarrollo en la vida temprana en todos los tipos de células. A partir del cigoto unicelular, las cascadas de división y diferenciación generan la diversidad de órganos, tejidos y tipos de células presentes en los adultos. A lo largo del desarrollo fetal, pediátrico y adolescente, los fenotipos celulares y los patrones de expresión cambian drásticamente antes de asentarse en sus versiones adultas. Se han establecido algunos esfuerzos recientes para generar mapas de referencia de tejidos en desarrollo, pero tienen limitaciones. Los estudios en el Atlas de células del desarrollo humano (HDCA) han comenzado a trazar patrones de expresión en el desarrollo humano, centrándose en los tejidos prenatales. Sin embargo, estos estudios generalmente se centran en tomar muestras de un solo tipo de tejido de muchos donantes, en lugar de múltiples tejidos del mismo donante, lo que dificulta las comparaciones entre tejidos y las investigaciones sobre el efecto de la variación genética en la expresión. Además, estos estudios no han tomado muestras sistemáticas y densas de diferentes edades desde el nacimiento hasta la edad adulta y pueden pasar por alto etapas críticas del desarrollo pediátrico y adolescente.

Una comprensión rigurosa del desarrollo humano normal es esencial para entender los orígenes de muchas enfermedades. Los trastornos hereditarios, que van desde malformaciones congénitas y defectos cardíacos hasta trastornos neurológicos, pueden tener su origen durante la gestación. Se cree que algunos tipos de cáncer infantil surgen de tipos de células transitorias y en desarrollo que están mal representadas en los tejidos adultos. Además, las influencias ambientales o genéticas en el desarrollo temprano están asociadas con enfermedades que se manifiestan en etapas de la vida adulta. Por ejemplo, la evidencia epidemiológica sugiere que los niños que están desnutridos durante el desarrollo fetal corren el riesgo de sufrir trastornos metabólicos en la edad adulta. El momento de la pubertad, un rasgo con un componente genético sustancial, es un factor de riesgo para muchas enfermedades complejas más adelante en la vida.

Al mismo tiempo, se sabe poco sobre la conservación evolutiva precisa de las redes reguladoras y los programas de desarrollo. La mayor parte de la biología de los mamíferos se ha extrapolado a partir de estudios de unos pocos organismos modelo, algunos de los cuales están evolutivamente distantes de los humanos y tienen diferencias críticas en el desarrollo. En los roedores, una parte considerable del desarrollo de los órganos fetales se produce después del nacimiento, lo que limita la utilidad de los roedores como modelo para las últimas etapas del embarazo humano. De manera similar, la trayectoria de desarrollo del período posnatal temprano difiere en gran medida entre roedores y humanos. En consecuencia, nuestra capacidad para explicar muchos aspectos del desarrollo humano es limitada, y los fracasos de algunos ensayos clínicos en humanos ponen de relieve los problemas inherentes a la traducción de hallazgos prometedores en organismos modelo a terapias humanas. En cambio, el curso del desarrollo en los NHP refleja de cerca el desarrollo humano.

El proyecto dGTEX tiene como objetivo ampliar el conjunto de datos de GTEX para adultos mediante la elaboración de perfiles de patrones de expresión génica específicos de tejidos a lo largo del curso del desarrollo y de las especies de primates. Estos proyectos buscan establecer una base de datos integral de recursos moleculares que abarque diversos tejidos a lo largo de las etapas de desarrollo en humanos y dos especies de NHP, macacos rhesus y titíes. Además, estos proyectos crearán repositorios de tejidos únicos para futuras investigaciones. Gracias a esta sólida referencia de transcripción y regulación en edades tempranas y especies, dGTEX permitirá la investigación de enfermedades y trastornos del desarrollo y la infancia, el efecto de la variación genética durante el desarrollo y terapias translacionales.



Representación esquemática de los puntos temporales de muestreo de dGTEX a lo largo de la cronología del desarrollo de macacos rhesus (arriba), titíes (medio) y humanos (abajo). n se refiere al número de donantes por grupo. La edad típica en días de gestación (es decir, días posteriores a la concepción) al nacer es G165 para macacos, G145 para titíes y G265 para humanos.

Coorens, T.H.H., Guillaumet-Adkins, A., Kovner, R. et al. *The human and non-human primate developmental GTEX projects.* *Nature* 637, 557–564 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08244-9>

Edición poligénica hereditaria

Se prevé que la edición poligénica del genoma en embriones humanos y células germinales sea factible en las próximas tres décadas. Varios libros y artículos académicos recientes han esbozado las preocupaciones éticas que plantea la edición del genoma de la línea germinal y las oportunidades que puede presentar. Hasta la fecha, no se han hecho intentos de predecir las consecuencias de alterar variantes específicas asociadas con enfermedades poligénicas. **Peter M. Visscher, Christopher Gyngell, Loic Yengo y Julian Savulescu** demuestran que la edición poligénica del genoma podría producir, en teoría, reducciones extremas en la susceptibilidad a las enfermedades. Por ejemplo, la edición de un número relativamente pequeño de variantes genómicas podría marcar una diferencia sustancial en el riesgo de que un individuo desarrolle enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Alzheimer, trastorno depresivo mayor, diabetes y esquizofrenia. De manera similar, en teoría, se podrían lograr grandes cambios en los factores de riesgo, como el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y la presión arterial, mediante la edición poligénica. Aunque la edición poligénica hereditaria (EPH) todavía es especulativa, se realizan cálculos para analizar las cuestiones éticas subyacentes. Este modelo demuestra cómo las consecuencias supuestamente positivas de la edición genética a nivel individual pueden profundizar las desigualdades en materia de salud. Además, como las variantes genéticas individuales o múltiples pueden aumentar el riesgo de algunas enfermedades y reducir el de otras, la EPH plantea desafíos éticos relacionados con la pleiotropía y la diversidad genética. Los autores abogan por una perspectiva colectivista sobre las cuestiones éticas planteadas por la EPH, que explica sus efectos sobre los individuos, sus familias, comunidades y la sociedad.

En 2018, He Jiankui anunció el nacimiento de dos bebés, Lulu y Nana, cuyos genomas fueron editados en un intento de hacerlos inmunes al virus de inmunodeficiencia humana. Esto ha provocado indignación internacional, el encarcelamiento de He Jiankui y numerosas llamadas a una moratoria sobre la edición genética reproductiva. Cabe destacar que He Jiankui estaba trabajando al margen de las regulaciones nacionales y el consenso internacional sobre la edición genética y otras investigaciones embrionarias y estaba violando principios más generales de ética de la investigación, como el requisito del consentimiento informado. Sin embargo, este escándalo pone de relieve el estado relativamente avanzado (aunque todavía propenso a errores) de las tecnologías de edición genética y la necesidad de una vía de traducción si esta tecnología se va a utilizar en humanos. El nacimiento de Lulu y Nana fue seguido por el nacimiento de Aurea, la primera niña nacida mediante el cribado de embriones utilizando puntuaciones poligénicas (ESPS9).

En las últimas décadas, los estudios genéticos en poblaciones humanas han llevado al descubrimiento de decenas de miles de variantes de ADN asociadas con uno o más rasgos complejos, incluidas enfermedades comunes como enfermedades autoinmunes, diabetes, enfermedades cardíacas, cáncer y trastornos psiquiátricos, así como rasgos cuantitativos como la presión arterial, el índice de masa corporal y la altura. De forma aislada, las variantes asociadas a rasgos tienden a tener efectos muy pequeños (menos de alrededor del 1% de la desviación estándar del rasgo). Sin embargo, el tamaño del efecto acumulativo en los *loci* puede ser sustancial. Para los rasgos complejos, el efecto de una puntuación poligénica (la suma de las variantes de riesgo en múltiples *loci* ponderada por el tamaño del efecto estimado sobre el riesgo) es comparable al de las mutaciones mendelianas conocidas. Por ejemplo, en el caso de la altura humana, el tamaño del efecto de los alelos comunes en los *loci* asociados a la altura es de aproximadamente 1 mm (alrededor del 1.5% de la desviación estándar fenotípica) o menos, pero la desviación estándar de un predictor poligénico basado en aproximadamente 12 000 *loci* significativos para todo el genoma (GWS) es más de 40 veces mayor, alrededor de 4 cm.

Los tamaños de muestra de los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) están aumentando y conducirán a tamaños de efecto más grandes de las puntuaciones poligénicas. Se espera que esto sustente la mayor eficacia de los ESPS en el futuro. Sin embargo, actualmente no es posible utilizar la selección de embriones en la puntuación poligénica para lograr cambios a gran escala en las condiciones poligénicas. Los cálculos teóricos implican que se necesitarían decenas de miles de embriones por pareja para lograr un cambio de una desviación estándar en el fenotipo, lo que es inviable y es poco probable que obtenga aceptación social o aprobación ética.

Las tecnologías de edición genética permiten potencialmente la edición de la línea germinal de múltiples *loci* específicos. En principio, estos *loci* podrían ser los identificados a partir de estudios de asociación genética. Actualmente, se conocen con certeza muy pocas variantes causales de enfermedades comunes. Es probable que esto cambie dentro de una generación debido a tamaños de muestra más grandes, una mayor cobertura del genoma y una mejor anotación funcional. Los GWAS realizados en muestras cada vez más grandes y genéticamente diversas y con una mayor cobertura del genoma tienen una mejor probabilidad de identificar variantes que son causales, y la anotación funcional ayuda al

mapeo fino. Además, es posible probar los efectos funcionales de las variantes en la expresión de proteínas *in vitro* utilizando herramientas, como la edición genómica experimental. Aunque actualmente no es posible abordar cientos o miles de polimorfismos simultáneamente mediante la edición genética, el rápido desarrollo de la tecnología de edición genética (por ejemplo, la edición genética CRISPR–Cas9 se informó por primera vez en 2012), incluidos los avances en la edición genética múltiplex, nos lleva a creer que podríamos estar a una generación humana (unos 30 años) de que sea técnicamente posible realizar la edición genética en decenas o cientos de variantes que son causales de enfermedades comunes. Si la edición múltiplex de rasgos poligénicos se vuelve práctica o deseable, dado el balance de riesgos y beneficios, es muy incierto y dependerá, en parte, de consideraciones desconocidas de seguridad y eficiencia. Es una perspectiva que vale la pena tomar en serio, dadas las consecuencias potencialmente disruptivas y transformadoras. Las estructuras sociales y éticas que deberán establecerse, si la edición poligénica hereditaria (EPH) se vuelve disponible, tendrán un profundo impacto en las generaciones futuras. Aunque la ingeniería genética en humanos ha sido discutida durante décadas, se ha discutido predominantemente en abstracto.

Ahora estamos preparados para enmarcar un debate ético sobre las posibles consecuencias de cambiar variantes específicas vinculadas a enfermedades complejas y rasgos poligénicos, basándonos en datos científicos emergentes.

Visscher, P.M., Gyngell, C., Yengo, L. et al. *Heritable polygenic editing: the next frontier in genomic medicine?*. *Nature* 637, 637–645 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08300-4>

Modelos a escala genómica en la metabologenómica humana

La metabologenómica integra la metabolómica con otros tipos de datos ómicos para estudiar de forma exhaustiva los factores genéticos y ambientales que influyen en el metabolismo. Estos datos multiómicos se pueden incorporar a los modelos metabólicos a escala genómica (GEM), que son bases de conocimiento altamente seleccionadas que dan cuenta explícitamente de genes, transcripciones, proteínas y metabolitos. Al incluir todas las reacciones bioquímicas conocidas catalizadas por enzimas y transportadores codificados en el genoma humano, los GEM analizan y predicen el comportamiento de redes metabólicas complejas. Los avances continuos en la escala y el alcance de los GEM (desde células y tejidos hasta microbiomas y todo el cuerpo) han ayudado a diseñar tratamientos efectivos y desarrollar mejores herramientas de diagnóstico para las enfermedades metabólicas. Además, se incorporan a los GEM cantidades cada vez mayores de datos multiómicos para identificar mejor los mecanismos subyacentes, los biomarcadores y los posibles objetivos farmacológicos de las enfermedades metabólicas.

Mardinoglu, A., Palsson, B.Ø. *Genome-scale models in human metabologenomics*. *Nat Rev Genet* 26, 123–140 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00768-0>

Mutaciones en tejido mamario sano

Está ampliamente establecido que las variantes de un solo nucleótido, incluidas las que se sabe que impulsan los tumores, son omnipresentes en los tejidos normales, pero no está tan claro si están presentes lesiones genéticas más complejas. Lin et al abordaron esta cuestión mediante la elaboración de perfiles de tejido mamario extraído de 49 mujeres sanas mediante secuenciación de ADN de una sola célula y ATAC-seq. En general, su análisis mostró que se observaron cambios en el número de copias y aneuploidía en casi todas las mujeres de la cohorte y que se volvieron más frecuentes con la edad. Los eventos comunes asociados con las expansiones clonales incluyeron la pérdida del cromosoma X, la ganancia del cromosoma 1q y las pérdidas de los cromosomas 10q, 16q y 22. Se realizó un perfil de un subconjunto de muestras mediante transcriptómica espacial, lo que sugirió que estas células aneuploides se asignaban a estructuras epiteliales como conductos, lobulillos y unidades lobulillares ductales terminales. El equipo observó que algunos de los cambios en el número de copias eran característicos de la enfermedad con receptores de estrógeno positivos (ER⁺) o negativos (ER⁻) y, entre estos, algunos se enriquecieron en diferentes poblaciones epiteliales, lo que respalda la idea de células de origen distintas para los cánceres de mama ER⁺ y ER⁻. Por supuesto, esto deberá confirmarse en estudios posteriores, pero por ahora este estudio proporciona una visión convincente de cómo el estado del genoma en el tejido sano podría informar nuestra comprensión de la etiología de la enfermedad.

Lin et al. *Nature* 636, 663–670 (2024)

Danovi, S. *Mutations in healthy breast tissue*. *Nat Genet* 57, 2 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02060-7>

Evolución y regulación de los cromosomas sexuales animales

Los cromosomas sexuales animales suelen llevar el gen determinante del sexo que desencadena el desarrollo de los testículos o los ovarios y, en algunas especies, están regulados por la compensación de dosis global en respuesta al deterioro funcional del cromosoma Y. A pesar de la importancia de estas vías, presentan diferencias sorprendentes entre especies, lo que plantea preguntas fundamentales sobre los mecanismos subyacentes a su recambio evolutivo. Estudios recientes de organismos no modelo, incluidos insectos, reptiles y teleósteos, han producido una visión amplia de la diversidad de los cromosomas sexuales que desafía las teorías establecidas. Además, estudios continuos en organismos modelo con tecnologías desarrolladas recientemente han caracterizado la dinámica de la determinación del sexo y la compensación de dosis en el espacio nuclear tridimensional y en resolución de una sola célula. **Zexian Zhu, Lubna Younas y Qi Zhou** sintetizan conocimientos recientes sobre los cromosomas sexuales de una variedad de especies para revisar su dinámica evolutiva con respecto al modelo canónico, así como sus diversos mecanismos de regulación.

Zhu, Z., Younas, L. & Zhou, Q. Evolution and regulation of animal sex chromosomes. Nat Rev Genet 26, 59–74 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00757-3>

Genómica funcional de la heredabilidad de la estatura

Los condrocitos son células de cartílago que contribuyen al crecimiento de los huesos largos y, por lo tanto, son fundamentales para comprender la biología de la altura. Sin embargo, nuestro conocimiento sobre la regulación epigenética y la expresión génica de los condrocitos humanos es escaso. Para llenar este vacío, **Richard et al** perfilaron condrocitos extraídos de diferentes partes del esqueleto humano en desarrollo (regiones proximal y distal de los huesos de las extremidades) mediante RNA-seq y ATAC-seq. Luego aprovecharon este atlas transcriptómico y epigenómico para comprender mejor cómo las variantes genéticas afectan la altura humana. Primero, su análisis destacó genes y vías específicos que son muy activos en el desarrollo óseo. También pudieron nombrar factores de transcripción, incluido FOXP1, que parecen mediar en la heredabilidad de la altura. Curiosamente, no detectaron diferencias significativas en las asociaciones genéticas entre los sitios anatómicos. La integración con los datos de los estudios de asociación de todo el genoma para la altura identifica módulos de expresión del cartílago que respaldan la altura como un rasgo complejo omnigénico. De hecho, los autores propusieron un marco conceptual general para comprender la genética de los rasgos complejos y aplicarlo a la diabetes tipo 2. Será interesante ampliar este enfoque analítico y de modelado, incluyendo conjuntos de datos adicionales que cubran diferentes tipos de células, tejidos y puntos temporales del desarrollo para obtener una imagen más completa del panorama de regulación genética que subyace a la variabilidad de la altura.

Richard et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.040> (2024)

Faial, T. Functional genomics of height heritability. Nat Genet 56, 2589 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02043-8>



euroespes
health

Terapia génica

La edición de embriones humanos contra enfermedades es insegura y no está probada, a pesar de las predicciones optimistas

Los modelos matemáticos sugieren que es teóricamente posible reducir el riesgo de enfermedades comunes mediante la edición genética hereditaria. Los científicos sostienen que la tecnología implica un riesgo considerable y beneficios inciertos.

La posibilidad de editar los genomas de embriones humanos ha sido ampliamente discutida, en particular desde el descubrimiento de la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9. La revelación a finales de 2018 de que un científico chino, He Jiankui, había editado embriones que se convirtieron en bebés vivos creó una enorme ola de controversia. En un artículo publicado en *Nature*, **Visscher et al** describen un modelo matemático que sostiene que solo un puñado de ediciones podrían reducir drásticamente el riesgo de varios trastornos, en un escenario teórico en el que la edición genética hereditaria a gran escala es factible y segura. Aunque las afirmaciones de los autores son lógicas y hacen reflexionar, su modelo se basa en varias suposiciones especulativas y pasa por alto riesgos graves, desconocidos pero predecibles. Dado el amplio interés en este tema, es probable que el trabajo se debata ampliamente y, en última instancia, pueda afectar a las políticas. Plantea cuestiones tanto científicas como éticas.

La mayoría de los rasgos y enfermedades comunes, como el ataque cardíaco, el accidente cerebrovascular, el cáncer y la diabetes, son poligénicos, lo que significa que están influenciados por miles de variantes de ADN. En los últimos 15 años, se han descubierto cientos o miles de variantes asociadas con el riesgo de enfermedad para casi todas las afecciones médicas poligénicas comunes. Aunque el riesgo asociado con cada variante es minúsculo, la carga total de estas variantes de un individuo se puede utilizar para evaluar su riesgo de enfermedad, y a quienes tienen un riesgo alto se les puede ofrecer un seguimiento adicional o medidas preventivas.

Un enfoque más radical lleva la prevención de enfermedades a la fertilización *in vitro* (FIV): se seleccionarían embriones con bajo riesgo poligénico para la transferencia y la gestación esperada. Este enfoque está disponible en los Estados Unidos desde 2019, pero las reducciones esperadas en el riesgo de enfermedad son modestas, en el mejor de los casos, incluso si se descartan las preocupaciones clínicas, éticas y sociales.

Una propuesta aún más radical es modificar el genoma de un embrión objetivo de formas preestablecidas. La edición genómica ya se ha probado con éxito para el tratamiento de enfermedades genéticas raras pero, a excepción de los experimentos de He Jiankui, se ha realizado solo en tejido somático (células del cuerpo), no en células de la línea germinal (células reproductivas) o embriones. La edición genómica hereditaria es ilegal en gran parte del mundo, debido en parte a las preocupaciones sobre los efectos no deseados y otras consecuencias negativas impredecibles. En su artículo, Visscher et al preguntan, en un escenario hipotético en el que no existan estos problemas, ¿qué beneficios para la salud podrían lograrse teóricamente?

La principal afirmación de Visscher y sus colegas es que el riesgo de enfermedad puede reducirse introduciendo en los genomas de los embriones “alelos protectores raros” (variantes genéticas que son poco comunes en la población pero que se cree que protegen contra la enfermedad). La existencia de tales alelos está bien establecida; por ejemplo, los alelos raros de pérdida de función en los genes *PCSK9* y *ANGPTL3* reducen los niveles de colesterol y las enfermedades cardiovasculares. De hecho, esta es la estrategia adoptada por He Jiankui en sus intentos de otorgar a los embriones cierta protección contra el VIH. Dado que la mayoría de las personas no los portan, los alelos protectores raros proporcionan, en teoría, un objetivo general para reducir el riesgo de enfermedad: una “profilaxis genómica” única para todos.

El modelo propone que se espera que la edición de solo diez alelos protectores raros por enfermedad conduzca a reducciones drásticas del riesgo, entre 2 y 60 veces, de enfermedades comunes como la diabetes tipo 2, la enfermedad de la arteria coronaria, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y

la depresión mayor. También predice reducciones muy grandes en los rasgos que predisponen a las personas a algunas enfermedades, como los altos niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad o triglicéridos en la sangre.

Pero los modelos matemáticos son tan buenos como las suposiciones en las que se basan, y este modelo depende de cinco suposiciones clave. En primer lugar, el modelo supone que las técnicas de edición genómica podrán modificar el ADN con una precisión perfecta. Aunque las terapias actuales basadas en CRISPR son muy prometedoras, la precisión total requerirá más avances. En segundo lugar, el éxito del enfoque propuesto depende de la identificación precisa de las variantes genéticas que tienen un efecto causal. Visscher et al. sugieren que los alelos protectores causales podrían identificarse sistemáticamente a partir de estudios de asociación genética. Sin embargo, estos estudios no identifican alelos causales, sino solo variantes genéticas comunes que están vinculadas con las variantes que causan la enfermedad o el rasgo. El mapeo de variantes causales ha sido un proceso lento hasta ahora, y para muchos rasgos, incluso algunos de los mejor investigados, hay evidencia contradictoria sobre el mecanismo genético causal. En tercer lugar, Visscher et al. suponen que los efectos protectores de diferentes variantes son independientes y se sumarán. Las investigaciones en genética humana sugieren que, a menudo, los efectos de las variantes de riesgo comunes pueden sumarse a nivel de población, pero hay muchos ejemplos de dependencia o interacción entre variantes. Cuando dos alelos protectores afectan la misma vía bioquímica, no se espera que la introducción de ambos duplique la reducción del riesgo. En ausencia de datos sobre personas portadoras de varias variantes protectoras raras, la aditividad no está garantizada. En cuarto lugar, los alelos que son protectores en un entorno hoy podrían no serlo en otros entornos, hoy o en el futuro. De hecho, cada vez hay más pruebas de que las variantes de riesgo comunes tienen efectos muy variables en distintos entornos y circunstancias de vida. Y en el futuro, los alelos protectores editados no serán útiles para enfermedades que se han eliminado de la población o que se han vuelto fácilmente tratables. Por último, el modelo supone que el grado de reducción del riesgo sería el mismo en toda la población relevante, pero inevitablemente variaría. Algunos embriones podrían tener ya un riesgo bajo de enfermedad porque son portadores de alelos protectores específicos. Otros podrían tener un riesgo bajo o alto debido a su carga de variantes comunes.

Tal vez más importante que las cuestiones de eficacia, la edición hereditaria tiene serios riesgos de seguridad que Visscher y sus colegas minimizan. Suponen que los riesgos del proceso de edición en sí pueden tolerarse, principalmente gracias a las mejoras metodológicas futuras esperadas. Sin embargo, la seguridad está lejos de estar garantizada, y los riesgos para los niños deben tomarse especialmente en serio. Las intervenciones genómicas, en particular en el proceso de desarrollo embrionario, pueden dar lugar a resultados inesperados. Por ejemplo, el uso temprano de pruebas genéticas de embriones para detectar anomalías cromosómicas antes de la implantación empeoró inadvertidamente los resultados de la FIV. En la edición de embriones, lo que está en juego es extremadamente alto. A diferencia de la edición somática, cualquier error afectará a todas las células y órganos del futuro niño, incluso durante el desarrollo prenatal.

Incluso si la edición en sí es técnicamente segura, la modificación hereditaria del genoma puede dar lugar a efectos secundarios impredecibles e indeseables a largo plazo. Podrían surgir consecuencias perjudiciales de las ediciones de alelos causales mal identificados. En términos más generales, los alelos que protegen contra una enfermedad pueden tener efectos “pleiotrópicos”, es decir, pueden aumentar el riesgo de otras enfermedades, incluidos rasgos o trastornos no deseados. De hecho, se ha observado claramente un empeoramiento de la salud general en el ganado criado para tener rasgos mejorados de producción de alimentos. Centrarse en la introducción de alelos raros plantea la preocupación de que podrían haber sido seleccionados en contra de ellos a lo largo de la evolución; en otras palabras, podrían ser raros por alguna razón.

Visscher y sus colegas admiten que los riesgos de la pleiotropía podrían reducir la “aptitud” (es decir, la probabilidad de supervivencia y fertilidad) en las generaciones futuras. Sin embargo, no describen claramente los posibles resultados ni abordan adecuadamente los daños que podrían ocurrirle a

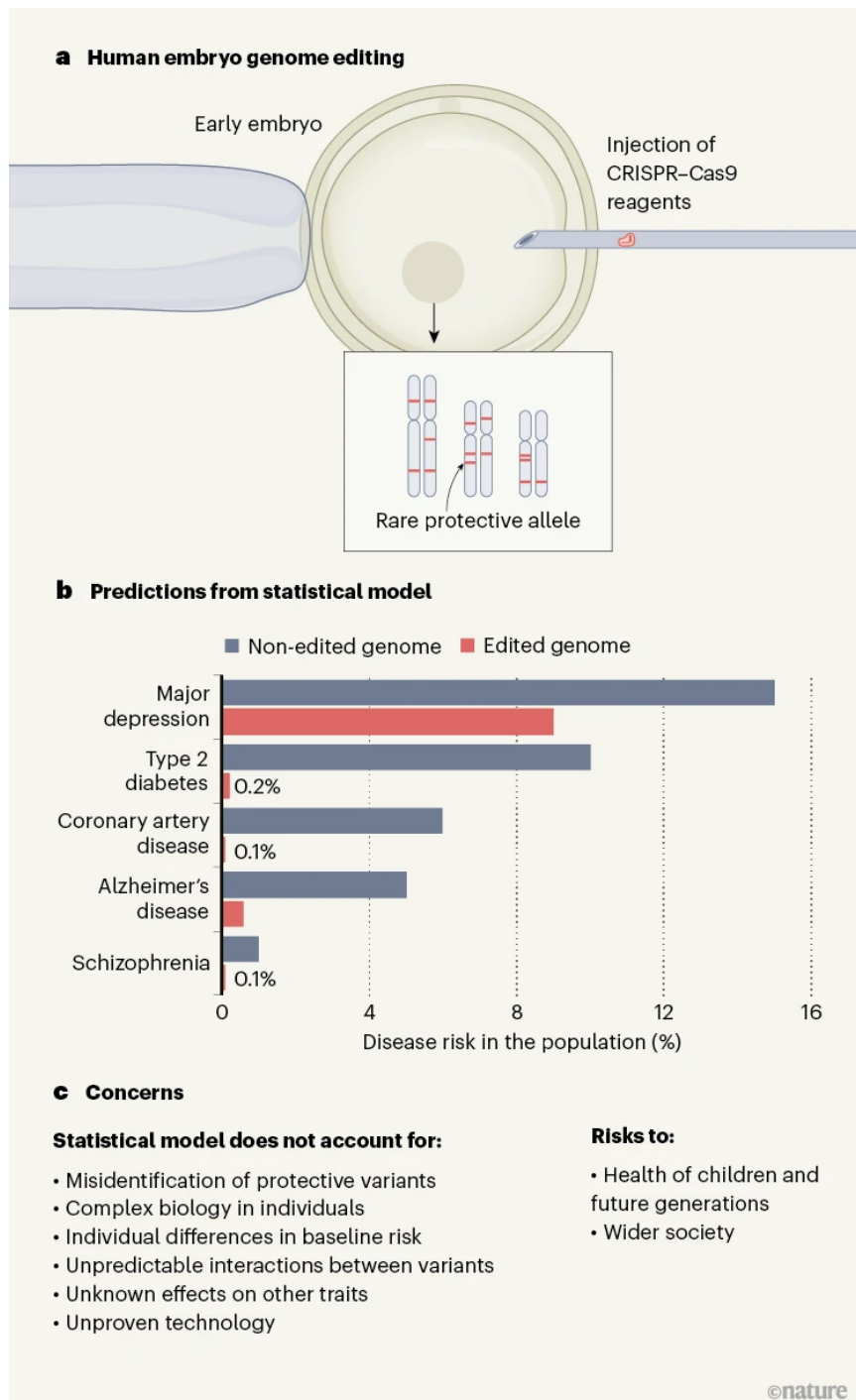
personas reales. Por último, existe la posibilidad de que surjan interacciones impredecibles a partir de nuevas combinaciones de variantes que no están presentes en la población existente. Por lo tanto, incluso si la edición genómica pudiera volverse técnicamente infalible, los modelos estadísticos de los autores no captan los daños predecibles pero desconocidos que aún podrían ocurrirle a individuos específicos cuando se introducen cambios permanentes y hereditarios en el genoma.

También existen preocupaciones éticas sobre la edición de la línea germinal humana. Hay discusiones acaloradas en torno a cuestiones como la antinaturalidad, la estigmatización, la discriminación, la desigualdad, la autonomía reproductiva, las normas y valores reproductivos, las relaciones entre padres e hijos, los derechos de las personas con discapacidad y la religión. De hecho, las prohibiciones nacionales generalizadas de la técnica probablemente estén motivadas más por estas preocupaciones que por preocupaciones sobre la seguridad y eficacia técnicas. Visscher y sus colegas discuten estas cuestiones éticas, pero es probable que el debate continúe.

Las intervenciones de salud pública suelen estar asociadas a riesgos, pero aun así se las defiende. Por ejemplo, se recomiendan muchas pruebas de detección médica estándar a pesar de que se sabe que dañan a algunas personas a través de efectos secundarios o resultados falsos positivos. Es responsabilidad de los investigadores, los profesionales de la salud pública y los responsables de las políticas sopesar los beneficios frente a los riesgos, en particular cuando los riesgos son altos, como en el caso de la edición hereditaria. Los autores calculan que esta tecnología tendrá tan poco riesgo y será tan eficaz en cada individuo que su implementación a gran escala podría estar justificada, incluso para individuos que comienzan con un bajo riesgo absoluto de enfermedad. Pero tanto las suposiciones de una eficacia universalmente alta como de un riesgo bajo son cuestionables.

El artículo sostiene que es útil discutir las implicaciones de la edición poligénica hereditaria, tanto positivas como negativas, antes de que dicha tecnología se vuelva prácticamente posible. **Shai Carmi, Henry T. Greely y Kevin J. Mitchell** reconocen el valor de los experimentos mentales. Y están de acuerdo en que la introducción de un puñado de alelos protectores raros es un enfoque más prometedor que la eliminación ingenua de alelos comunes que aumentan el riesgo. Los resultados del modelo son provocativos. La edición hereditaria bien podría ser una opción que se explore en modelos animales no humanos para comprobar si las suposiciones subyacentes se sostienen en la vida real. Pero, dado lo lejos que están los científicos de comprender y mitigar los riesgos asociados, muchos se preguntan si describir sus perspectivas con tanta seguridad es responsable.

La tecnología que aquí se presenta requiere avances importantes en las técnicas de edición genómica, en la identificación de variantes causales a escala del genoma y en el mapeo de la gama completa de interacciones entre alelos y rasgos. Estos avances podrían no lograrse en un futuro próximo. Mientras tanto, otras tecnologías en genética reproductiva ya están disponibles o están a la vuelta de la esquina, incluida la secuenciación del genoma completo de embriones, fetos y recién nacidos. Cada una de ellas plantea profundas cuestiones clínicas, éticas y sociales. Los próximos esfuerzos de secuenciación genómica a escala poblacional plantean otras cuestiones urgentes de privacidad, estigmatización y discriminación. ¿Es sensato distraer a las partes interesadas, incluido el público, con una tecnología que, en el mejor de los casos, todavía está muy lejos y que tal vez nunca sea realmente segura?



Edición genética hereditaria para proteger contra enfermedades. La edición de genomas de embriones humanos *in vitro* utilizando CRISPR-Cas9 es muy controvertida. Visscher et al proponen que la introducción de un puñado de variantes genéticas denominadas alelos protectores raros en los genomas de embriones podría, en teoría, proteger contra enfermedades comunes. El modelo matemático de los autores, basado en estadísticas de población, predice que la introducción de tan solo diez variantes protectoras raras en el genoma podría reducir en gran medida el riesgo de enfermedad. Sin embargo, esta tecnología está asociada con cuestiones de eficacia, seguridad y ética. Las suposiciones en las que se basa el modelo no están probadas, y los resultados biológicos son desconocidos y podrían variar entre individuos. La edición hereditaria podría ser perjudicial para los individuos y las generaciones futuras, y podría tener consecuencias sociales negativas, como la ampliación de las desigualdades en materia de salud.

Shai Carmi, Henry T. Greely y Kevin J. Mitchell. *Nature* 637, 554-556 (2025).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04105-7>

Visscher, P. M., Gyngell, C., Yengo, L. y Savulescu, J. *Nature* 637, 637-645 (2025).

Ingeniería de nucleasas mínimamente inmunogénicas para terapia génica

La edición genómica mediante sistemas CRISPR-Cas es una vía prometedora para el tratamiento de enfermedades genéticas. Sin embargo, la inmunogenicidad celular y humoral de las herramientas de edición genómica, que se originan a partir de bacterias, complica su uso clínico. **Rumya Raghavan, Mirco J. Friedrich, Indigo King, Samuel Chau-Duy-Tam Vo, Daniel Strebinger y colegas** informan sobre variantes de inmunogenicidad reducida (Red)(i) de dos nucleasas clínicamente relevantes, SaCas9 y AsCas12a. Mediante el análisis de proteómica de péptidos asociados al MHC (MAPP), identifican supuestos epítomos inmunogénicos en cada nucleasa. Mediante el uso de modelos computacionales, diseñan racionalmente estas proteínas para evadir la respuesta inmunitaria. Las variantes SaCas9 y AsCas12a Redi son sustancialmente menos reconocidas por los componentes inmunitarios adaptativos, incluida la afinidad de unión reducida a las moléculas del MHC y la generación atenuada de respuestas de células T citotóxicas, pero mantienen los niveles de actividad y especificidad de tipo salvaje. La edición *in vivo* de PCSK9 con SaCas9.Redi.1 es comparable en eficiencia a SaCas9 de tipo salvaje, pero reduce significativamente las respuestas inmunitarias no deseadas. Esto demuestra la utilidad de este enfoque en la ingeniería de proteínas para evadir la detección inmunitaria.

Recientemente se aprobó para uso clínico la primera terapia de edición genómica basada en CRISPR, y actualmente se están probando muchas más en la clínica para tratar una variedad de trastornos genéticos, entre ellos la distrofia de retina, la hemofilia, los trastornos de almacenamiento lisosomal y ciertos tipos de cáncer. Estas potentes terapias consisten en una nucleasa Cas y un ARN guía (gRNA) que dicta el sitio objetivo que se debe editar. Hasta la fecha, la mayoría de las terapias basadas en CRISPR se basan en una de tres nucleasas Cas: *Streptococcus pyogenes* Cas9 (SpCas9), *Staphylococcus aureus* Cas9 (SaCas9) y *Acidaminococcus* spp. Cas12a (AsCas12a). Entre estos tres, SaCas9 y AsCas12a son el foco de la mayoría de las estrategias terapéuticas *in vivo* porque su tamaño les permite ser empaquetados en vectores virales adenoasociados (AAV), la principal modalidad de administración para terapias génicas *in vivo*.

Además de la administración eficiente de estas herramientas, un segundo desafío para su uso *in vivo* es su potencial inmunogenicidad, particularmente debido a su origen bacteriano, ya que muchos pacientes tienen exposiciones preexistentes y respuestas inmunes a moléculas derivadas de microbios. Se ha informado que el 80% de los individuos sanos tienen inmunidad humoral, mediada por anticuerpos, e inmunidad celular, mediada por células T, contra proteínas derivadas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Esta inmunidad preexistente se extiende también a las nucleasas Cas: el análisis de sangre de donantes humanos sanos reveló que el 78% tenía anticuerpos de inmunoglobulina (IgG) contra SaCas9 y el 58% tenía anticuerpos contra SpCas9, y todos los donantes que dieron positivo para la inmunidad celular contra Cas9 también tenían actividad de anticuerpos, lo que indica una alta concordancia entre la inmunidad adaptativa y humoral.

Para abordar este desafío, los autores perfilaron SaCas9 y AsCas12a para identificar supuestos epítomos inmunogénicos y luego diseñaron computacionalmente variantes de estas dos nucleasas que se prevé que evadan la detección inmunológica. Validaron experimentalmente estas variantes, demostrando que eliminan la reactividad de las células T CD8⁺ *in vitro* al tiempo que conservan los niveles nativos de actividad y especificidad de la nucleasa. Además, en un modelo de ratón humanizado inmunocompetente con MHC de clase I/II, demostraron que las variantes de SaCas9 reducen eficazmente las reacciones inmunitarias humorales y celulares en comparación con las nucleasas de tipo salvaje. Estos resultados proporcionan un marco para la ingeniería de proteínas terapéuticas para reducir la inmunogenicidad y proporcionan un punto de partida para el desarrollo de terapias basadas en CRISPR más seguras.

Raghavan, R., Friedrich, M.J., King, I. et al. Rational engineering of minimally immunogenic nucleases for gene therapy. *Nat Commun* 16, 105 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55522-1>

Terapia génica de la Lipofuscinosis

La lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 1 y 2 (CLN1 y CLN2) son trastornos neurodegenerativos pediátricos causados por mutaciones de pérdida de función en PPT1 y TPP1, respectivamente. Aunque los problemas gastrointestinales son comunes para ambas formas de lipofuscinosis neuronal ceroid (NCL), no ha quedado claro cómo afecta la enfermedad al sistema nervioso entérico. **Ewa A. Ziolkowska, Matthew J. Jansen, Letitia L. Williams, Sophie H. Wang, Elizabeth M. Eultgen, Keigo Takahashi, Steven Q. Le, Hemanth R. Nelvagal, Jaiprakash Sharma, Jonathan D. Cooper y colegas** informan de una disminución de la función intestinal en modelos murinos de CLN1 y CLN2. El sistema nervioso entérico se desarrolló normalmente en estos ratones, pero posteriormente degeneró. La administración de PPT1 o TPP1 a ratones neonatos a través de un virus podría reducir la neurodegeneración, mejorar la función intestinal y prolongar la supervivencia. Estos resultados destacan la importancia del sistema nervioso entérico en las NCL, según Daniela Neuhofer.

Los niños con enfermedades neurodegenerativas suelen presentar síntomas gastrointestinales debilitantes. Los autores plantean la hipótesis de que esto puede deberse, al menos en parte, a una degeneración poco apreciada de las neuronas del sistema nervioso entérico (ENS), el regulador maestro de la función intestinal. Para probar esta hipótesis, evaluaron modelos de ratón de lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 1 y 2 (enfermedad CLN1 y CLN2, respectivamente), trastornos neurodegenerativos de almacenamiento lisosomal causados por deficiencias en la proteína palmitoil tioesterasa-1 y la tripeptidil peptidasa-1, respectivamente. Ambas líneas de ratón mostraron un tránsito intestinal lento *in vivo* que empeoró con la edad. Aunque el ENS parecía desarrollarse normalmente en estos ratones, hubo una pérdida progresiva y profunda de neuronas del plexo mientérico acompañada de cambios en la glía entérica en ratones adultos. Una patología similar fue evidente en el material de la autopsia de colon de un niño con enfermedad CLN1. La administración neonatal de terapia génica mediada por virus adenoasociados previno los defectos del tránsito intestinal, mejoró la pérdida de neuronas entéricas y prolongó la supervivencia en ratones. El tratamiento después del destete fue menos eficaz que el tratamiento neonatal, pero aun así prolongó la vida de los ratones con enfermedad CLN1. Estos datos proporcionan evidencia de principio de la degeneración del ENS en dos enfermedades de almacenamiento lisosomal y sugieren que la terapia génica puede mejorar la enfermedad del ENS, mejorando también la supervivencia.

Ewa A. Ziolkowska et al. Gene therapy ameliorates bowel dysmotility and enteric neuron degeneration and extends survival in lysosomal storage disorder mouse models. Science Translational Medicine, 15 Jan 2025, Vol 17, Issue 781, DOI: 10.1126/scitranslmed.adj1445.

Identificación de nuevos marcadores de respuesta para la atrofia muscular espinal revelada por proteómica dirigida después de la terapia génica

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad progresiva que afecta a las neuronas motoras, con síntomas que suelen comenzar en la infancia o la niñez temprana. Los recientes avances en tratamientos dirigidos a la AME han mejorado tanto la esperanza de vida como la calidad de vida de los bebés y niños con la enfermedad. Dado el impacto de estos tratamientos, es esencial desarrollar métodos para gestionar los cambios inducidos por el tratamiento en las características de la enfermedad. Zolgensma® es la primera terapia génica eficaz y aprobada para la AME causada por una mutación bialélica en el gen *SMN1*. En tres niños con AME tratados con Zolgensma®, los marcadores neuronales, gliales, inflamatorios y vasculares en el plasma mostraron una respuesta más rápida, lo que enfatiza su potencial como biomarcadores valiosos de la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos. **Devesh C. Pant y Sumit Verma** eligieron el novedoso ensayo inmuno-sandwich ligado a ácidos nucleicos para investigar un panel predefinido de marcadores neuroinflamatorios en muestras de plasma obtenidas de pacientes con AME al inicio y seis meses después del tratamiento con Zolgensma®. Identificaron un conjunto de nuevos objetivos cuyos niveles diferían entre el grupo de tratamiento previo y posterior a Zolgensma® y que respondieron al tratamiento. Si bien los resultados justifican la validación en cohortes de AME más grandes y un tiempo de seguimiento más prolongado, pueden allanar el camino para un panel de proteínas sensibles que consoliden los puntos finales de los biomarcadores en los ensayos clínicos de AME.

Pant, D.C., Verma, S. Identifying novel response markers for spinal muscular atrophy revealed by targeted proteomics following gene therapy. Gene Ther (2025). <https://doi.org/10.1038/s41434-025-00513-0>.

Un editor genético podría haber curado a un bebé de un trastorno metabólico mortal

Un editor genético poco conocido, probado con la ayuda de un terapeuta genético caído en desgracia que busca redención, puede haber curado a un niño de un año de un trastorno metabólico mortal. Anunciado en enero pasado por una empresa que desarrolla la terapia, el resultado podría ser el primer éxito en la inserción de un gen curativo en un "puerto seguro", una ubicación cromosómica específica donde es poco probable que su integración altere el ADN existente de una manera que desencadene cáncer u otros problemas. Como el gen ya debería estar integrado en el genoma del bebé, en este caso en las células del hígado del niño, debería persistir a medida que el órgano (y la persona) crece.

El editor de genes, llamado ARCUS, es una enzima que corta el ADN conocida como nucleasa. En algunos aspectos es más simple y potencialmente mejor que la plataforma CRISPR más famosa y también podría ayudar a tratar otros trastornos metabólicos genéticos. La empresa, iECURE, no presentará los datos del bebé tratado hasta marzo. Pero el aparente éxito del enfoque de puerto seguro con el editor en el primer paciente que lo recibió es especialmente significativo para el cofundador de iECURE, James Wilson, quien ayudó a desarrollar el nuevo tratamiento.

"Es gratificante", dice Wilson, coinvestigador de un ensayo de terapia genética hace 26 años en la Universidad de Pensilvania (UPenn), que resultó en la muerte de un adolescente con una forma más leve de la enfermedad del bebé, la **deficiencia de ornitina transcarbamilasa** (OTC). Esa tragedia hizo retroceder durante años el campo de la terapia genética y descarriló la entonces ascendente carrera de Wilson.

Otros investigadores acogen con satisfacción el anuncio de iECURE, señalando que, por ahora, sólo un trasplante de hígado puede curar a los bebés con deficiencia de OTC de aparición temprana, que resulta de una mutación que desactiva una enzima necesaria para convertir un subproducto metabólico peligroso, el amoníaco, en urea excretable. Sin OTC, el amoníaco se acumula en la sangre y puede causar convulsiones, daño cerebral y muerte. Pero algunos científicos advierten que la estrategia de inserción genética podría plantear riesgos a largo plazo, incluido el cáncer de hígado. "Si esto se mantiene, es realmente fantástico. Pero tengo reservas", dice el investigador de terapia génica de la Universidad de Stanford, Mark Kay.

OTC, como muchas enzimas desintoxicantes, se expresa en el hígado. En un enfoque de terapia génica tradicional dirigido al órgano, se agregaría un gen terapéutico a sus células como bucles de ADN que flotan libremente y no terminan en un cromosoma. Esos genes se pueden perder gradualmente a medida que las células se dividen y mueren. Los editores de genes como CRISPR podrían funcionar mejor. Se utilizan principalmente para tratar enfermedades desactivando un gen o modificando su secuencia, pero como pueden dirigirse con precisión a secuencias de ADN, en teoría podrían introducir un gen en un lugar elegido para evitar interferir con un gen necesario o desencadenar un gen cancerígeno.

Hace ocho años, la empresa Sangamo utilizó enzimas de edición genética llamadas nucleasas de dedos de zinc para insertar genes curativos en esos sitios cromosómicos de puerto seguro en el hígado de unos pocos pacientes adultos con trastornos metabólicos o de coagulación sanguínea. Pero los genes añadidos no produjeron suficientes proteínas a lo largo del tiempo para ser beneficiosos.

Wilson volvió a tratar la deficiencia de OTC después de que los reguladores federales lo prohibieran durante varios años participar en estudios clínicos por su participación en la muerte de Jesse Gelsinger en 1999. Gelsinger murió después de que el virus que el equipo de Wilson utilizó para introducir un gen de la enzima en las células hepáticas del adolescente provocara una reacción inmunitaria mortal.

Wilson ya no participa directamente en ensayos clínicos, pero hace unos años ayudó a una empresa llamada Ultragenyx a desarrollar una terapia génica que ha ayudado a algunos adultos con OTC leve. Se basa en virus adenoasociados (AAV), diferentes de los virus utilizados en el ensayo de Gelsinger, para introducir en las células hepáticas copias del gen que no se integran en el ADN de una persona. Pero eso no ayudaría a los bebés durante mucho tiempo porque sus hígados están creciendo y los bucles de ADN se diluirían a medida que las células se dividen. En cambio, Wilson quería seguir el enfoque de puerto seguro. Después de fracasar con CRISPR en estudios con animales, recurrió a ARCUS, una nucleasa de un alga que los científicos de la Universidad de Duke identificaron hace dos décadas y que habían convertido en un editor de genes personalizable. Mientras que CRISPR necesita una secuencia de ARN guía para llevar su nucleasa a una secuencia de ADN objetivo, la enzima ARCUS por sí sola puede dirigirse al lugar deseado. El editor también es más pequeño que CRISPR, por lo que es más fácil empaquetarlo en un AAV.

Una empresa fundada por los científicos de Duke, Precision BioSciences, ha estado desarrollando ARCUS para tratar una variedad de enfermedades. La empresa afirma que el editor de genes podría

ser más preciso que CRISPR, aunque no hay consenso entre los investigadores externos sobre si es mejor. iECURE recientemente obtuvo la licencia y Wilson comenzó a probar una versión de ARCUS diseñada para insertar el gen *OTC* cerca del gen que codifica la enzima hepática PCSK9 que regula el colesterol. La idea era desactivar ese gen (las personas pueden vivir sin él sin problemas) y cooptar su interruptor de "encendido" para forzar la actividad del gen *OTC*.

En los estudios patrocinados por iECURE de esta estrategia con monos, incluidos bebés, "las eficiencias fueron asombrosas", dice Wilson, con hasta un 30% del tipo principal de células hepáticas editadas, fácilmente suficiente para producir suficiente *OTC* para descomponer el amoníaco. El trabajo condujo al ensayo clínico de iECURE, que comenzó el año pasado para bebés varones. El gen *OTC* está en el cromosoma X, por lo que las niñas con la mutación suelen tener una segunda copia que lo compensa.

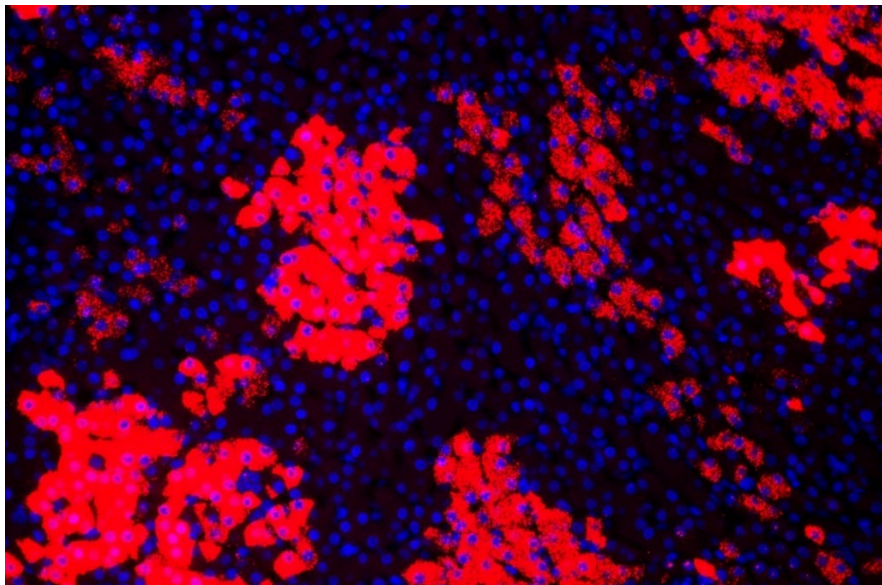
El bebé que recibió la primera infusión de edición genética recibió dos tipos de AAV, uno que lleva el ADN de ARCUS y el otro el gen *OTC*. En sus primeras semanas de vida, antes del tratamiento, ya había sufrido dos convulsiones inducidas por amoníaco. Pero 3 meses después de los tratamientos, sus niveles de amoníaco en sangre bajaron y pudo dejar una dieta especial de proteínas que limitaba el amoníaco, según informó *Endpoints News* la semana pasada y la empresa confirmó en un comunicado de prensa.

La empresa aún no ha demostrado con una biopsia hepática que el gen *OTC* haya llegado a las células hepáticas del niño en el puerto seguro previsto cerca del gen para PCSK9. Pero en los monos bebés, la expresión del gen añadido no disminuyó después de un año. "El equipo se siente muy confiado y es por eso que estamos avanzando" con más pacientes a la misma dosis, dice Joseph Truitt, director ejecutivo de iECURE.

El tratamiento conlleva riesgos. El bebé desarrolló enzimas hepáticas elevadas, un efecto secundario común de una respuesta inmune a los AAV. Pero remitieron. Una preocupación a largo plazo es que las células podrían seguir produciendo la nucleasa ARCUS y la enzima podría hacer un corte fuera del objetivo que active un gen cancerígeno. La presencia continua de una proteína de alta también podría provocar una respuesta inmune problemática.

La compañía y Wilson dicen que sus datos de monos sugieren que ARCUS disminuirá a medida que las células se dividan y que la nucleasa no corta secuencias de ADN no deseadas. Pero Kay y otros señalan que demostrar que no hay cortes fuera del objetivo puede ser difícil. Y Wilson, quien recientemente dejó la Universidad de Pensilvania para convertirse en presidente y director ejecutivo de la compañía de enfermedades raras GEMMABio, reconoce: "No importa qué estrategia de edición usemos, existe el potencial de modificar un gen fuera del gen deseado". Es por eso que se está probando en bebés con una enfermedad grave potencialmente mortal sin tratamientos efectivos, dice.

Fyodor Urnov, investigador de edición genética de la Universidad de California en Berkeley, coincide en que vale la pena intentar el enfoque de puerto seguro a pesar de los riesgos: "Los trastornos del ciclo de la urea son devastadores, la necesidad insatisfecha es enorme y cualquier avance significativo es valioso".



Las células del hígado de un mono brillan con la actividad de un gen enzimático que se le inyectó al animal un año antes mediante virus y un editor genético innovador. Universidad de Pensilvania e iECURE, Inc.

Jocelyn Kaiser. *Gene editor may have cured infant of a deadly metabolic disorder*, *Science*, 14 Jan 2025. doi: [10.1126/science.zyqugai](https://doi.org/10.1126/science.zyqugai)



euroespes
health



Farmacogenómica

Avances en la toxicogenómica para proteger la salud humana

La toxicogenómica mide características moleculares, como transcripciones, proteínas, metabolitos y modificaciones epigenómicas, para comprender y predecir los efectos toxicológicos de las exposiciones ambientales y farmacéuticas. La transcriptómica se ha convertido en una herramienta integral en la investigación toxicológica contemporánea debido a las innovaciones en el perfil de expresión genética que pueden proporcionar información mecanicista y cuantitativa a escala. Estos datos se pueden utilizar para predecir los peligros toxicológicos mediante el uso de biomarcadores transcriptómicos, análisis de inferencia de redes, enfoques de comparación de patrones e inteligencia artificial. Además, los nuevos enfoques, como el modelado de dosis-respuesta de alto rendimiento, pueden aprovechar los datos toxicogenómicos para la protección de la salud humana incluso en ausencia de predicción de peligros específicos. Por último, la transcriptómica unicelular y la multiómica proporcionan información detallada sobre los mecanismos toxicológicos. **Matthew J. Meier, Joshua Harrill, Kamin Johnson, Russell S. Thomas, Weida Tong, Julia E. Rager y Carole L. Yauk** analizan los avances desde el inicio de la toxicogenómica en la aplicación de la transcriptómica a las pruebas toxicológicas y destacan los avances que están transformando la evaluación de riesgos.

Meier, M.J., Harrill, J., Johnson, K. et al. Progress in toxicogenomics to protect human health. Nat Rev Genet 26, 105–122 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00767-1>

Oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

El tratamiento con oligonucleótidos antisentido (ASO) tiene potencial terapéutico en una forma grave de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), según un estudio publicado en *Brain*. Los hallazgos, en un modelo derivado de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), proporcionan una prueba de concepto con potencial para la aplicación clínica.

En el nuevo estudio, Medina y sus colegas generaron un modelo de neurona motora derivado de iPSC de CMT2E p.N98S. Utilizaron este modelo para investigar la patogénesis molecular de la enfermedad y determinar si un tratamiento con ASO podría reducir los marcadores de lesión axonal.

Fyfe, I. Antisense oligonucleotide shows potential in Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Rev Neurol 20, 505 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01013-2>

Directrices del Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética

El Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG) tiene como objetivo facilitar la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica mediante el desarrollo de pautas basadas en evidencia para optimizar la farmacoterapia. **Lianne Beunk, Marga Nijenhuis, Bianca Soree, Nienke J de Boer-Veger y colegas** presentan una guía sobre la interacción gen-fármaco entre los genes *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP1A2* y los antipsicóticos. El DPWG identificó interacciones gen-fármaco que requieren ajustes de la terapia cuando se conoce el genotipo respectivo para *CYP2D6* con aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, pimozida, risperidona y zuclopentixol y para *CYP3A4* con quetiapina. Las recomendaciones de dosis basadas en evidencia se obtuvieron a partir de una revisión sistemática de la literatura publicada. Se recomienda reducir la dosis normal de aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, pimozida, risperidona y zuclopentixol en pacientes con ictus multisistémicos predichos por *CYP2D6*, y de pimozida y zuclopentixol también en pacientes con ictus multisistémicos predichos por *CYP2D6*. En el caso de pacientes con ictus multisistémicos predichos por *CYP2D6*, se recomienda aumentar la dosis o utilizar un fármaco alternativo en el caso del haloperidol y un fármaco alternativo o titulación de la dosis de risperidona. Además, en caso de que no haya efecto clínico o este sea limitado, se recomienda un aumento de la dosis de zuclopentixol para los UM de *CYP2D6*. Aunque la evidencia es limitada, el DPWG recomienda elegir un fármaco alternativo para tratar Síntomas de depresión o una reducción de la dosis para otras indicaciones de quetiapina y MP de *CYP3A4*. No se recomiendan

ajustes de la terapia para los otros fenotipos previstos de *CYP2D6* y *CYP3A4*. Además, no se requiere ninguna acción para las combinaciones de genes y fármacos *CYP2D6* y clozapina, flupentixol, olanzapina o quetiapina, ni tampoco para *CYP1A2* y clozapina u olanzapina. En el caso de interacciones de genes y fármacos identificadas que requieran ajustes de la terapia, se debe realizar la genotipificación de *CYP2D6* o *CYP3A4* antes del tratamiento. No debe considerarse para todos los pacientes, sino solo para cada paciente individualmente.

Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. Eur J Hum Genet. 2024;32(3):278-285. doi:10.1038/s41431-023-01347-3

Hiponatremia inducida por fármacos

La hiponatremia tiene efectos negativos sobre la función cognitiva y la estabilidad de la marcha y es un factor de riesgo de osteoporosis, caídas, fracturas y mortalidad hospitalaria. La hiponatremia aguda puede provocar disfunción neurológica por edema cerebral. Su rápida corrección también puede ser fatal, dando lugar al síndrome de desmielinización osmótica. En el caso de algunos antiepilépticos, tiazidas, benzodiazepinas o antidepressivos esta reacción está ampliamente descrita. Conocer qué fármacos son más susceptibles de producir hiponatremia permitirá detectar y prevenir precozmente sus complicaciones, así como individualizar la prescripción de estos fármacos en función de las características del paciente.

Lucía Estévez Asensio, Montserrat García, Zoraida Verde Rello, Verónica Velasco-González, Ana M Fernández-Araque y María Sainz-Gil identificaron nuevas señales de seguridad relacionadas con la hiponatremia y analizar los casos de hiponatremia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). Se realizó un análisis desproporcional y descriptivo de los casos individuales notificados de seguridad (ICSR) en la base de datos del SEFV-H (FEDRA). Se encontraron 659 casos de sospecha de hiponatremia inducida por fármacos (0.6% del total de la base de datos). Durante el periodo de 5 años estudiado, se produjo un aumento del 57% en el número de notificaciones de hiponatremia en España. La mayoría de los casos notificados fueron graves (93%). Los pacientes fueron con mayor frecuencia mujeres (63.7%) y ancianos (71.9%). El tiempo de aparición varió de 1 a 7030 días (mediana, 79 días) y aproximadamente el 70% del total ocurrió dentro del primer año de tratamiento. Quinientos cuarenta y seis pacientes (82.9%) mostraron una recuperación completa después de la retirada del medicamento sospechoso. Los diuréticos (notificados en el 57.7% de los casos), los antidepressivos (en el 25%), los fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina (en el 24%) y los antiepilépticos (en el 20.2%) fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia. Se ha encontrado una notificación desproporcionada para casi todas las sustancias notificadas con mayor frecuencia, mayor para la amilorida y la oxcarbazepina. Respecto a las nuevas señales de seguridad, el Reporting Odds Ratio (ROR) (IC del 95%) resultó estadísticamente significativo para valsartán [7.7 (5.1-11.5)], olmesartán [7.3 (4.7-11.1)], amlodipino [3.4 (2.1-5.4)], pregabalina [2.5 (1.4-4.5)], irbesartán [18.6 (9.6-35.9)], paliperidona [2.7 (1.3-5.7)], ritonavir [2.4 (1.1-5.5)], atosiban [29.7 (8.6-102.2)], melfalán [9.7 (3.5-26.8)] y clozapina [4.4 (1.6-11.8)]. Estos principios activos no incluyen esta reacción en su ficha técnica y cumplen los criterios de la EMA para señales de seguridad.

Cada vez hay más casos de hiponatremia inducida por fármacos. Puede ser grave y parece afectar con mayor frecuencia a mujeres mayores de 65 años que toman más de un medicamento. El tiempo de aparición es variable y puede ser muy largo, por lo que el seguimiento del paciente debe ser continuo durante todo el tratamiento. La hidroclorotiazida es el fármaco con mayor número de casos notificados en nuestro medio. En cuanto a la notificación desproporcionada, los diuréticos encabezan la lista, seguidos de los antiepilépticos como la oxcarbazepina y la eslicarbazepina. Se encontraron señales de seguridad para varios fármacos, más plausiblemente para la pregabalina y la paliperidona, por lo que se identifica una posible asociación entre estos fármacos y la hiponatremia/SIAD. Esta señal debe estudiarse más a fondo. Mientras tanto, los profesionales sanitarios deben prestar atención a esta posibilidad. La notificación de sospechas de RAM es esencial para comprender los riesgos asociados a los medicamentos una vez que están en el mercado.

Puede que más de la mitad de los hallazgos reportados en este estudio fuesen evitables implementando procedimientos farmacogenéticos previos a su administración.

Estévez Asensio L, García M, Verde Rello Z, Velasco-González V, Fernández-Araque AM, Sainz-Gil M. Drug-induced hyponatraemia and possible related signals: Analysis of 659 cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System and disproportionality analysis. Med Clin (Barc). 2024;163(12):600-608. doi:10.1016/j.medcli.2024.07.021



eurospes
health



Epigenética

Silenciamiento genético de N1-metiladenosina metiltransferasa *TRMT61A*, que promueve la progresión del cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga (BLCA) es el tumor maligno más común del sistema urinario y tiene una alta tasa de recurrencia. La metilación de N1-metiladenosina (m1A) es un mecanismo clave de regulación postranscripcional. Los niveles de m1A en la orina de pacientes con BLCA son más altos que en la orina de personas normales, y *TRMT61A* se expresa en gran medida en los tejidos BLCA humanos. Aunque algunos informes son consistentes con nuestros resultados anteriores, las funciones biológicas y los posibles mecanismos de acción de la metilación de m1A en BLCA siguen siendo desconocidos.

Jianjian Yin, Xin Fan, Qi Chang, Yuanheng Dai y colegas estudiaron *in vitro* el papel de *TRMT61A* en BLCA. El silenciamiento de *TRMT61A* inhibió la proliferación, clonogenicidad, migración e invasión de células 5637, mientras que su sobreexpresión se promovió en células T24. Los niveles totales de m1A en el ARN disminuyeron y aumentaron después de la inactivación y sobreexpresión de *TRMT61A*, respectivamente. El análisis cuantitativo por cromatografía líquida de ultraeficacia/espectrometría de masas confirmó estos resultados. *In vivo*, el crecimiento tumoral se suprimió de manera efectiva, como lo refleja la reducción significativa en el tamaño y el peso del tumor en el grupo de ARN de horquilla corta (shRNA) *TRMT61A*. La tinción inmunohistoquímica mostró una marcada disminución en la proporción de células tumorales teñidas positivamente por el anticuerpo anti-Ki-67 en el grupo de shRNA *TRMT61A*. En general, *TRMT61A* promueve la modificación de m1A y la progresión de BLCA.

Yin J, Fan X, Chang Q, Dai Y, Wang T, Shi L, Yang L, Yang X, Zhang X, Jin L, Liu T, Shao F, Zhang L, Song D. The N1-methyladenosine methyltransferase *TRMT61A* promotes bladder cancer progression and is targetable by small molecule compounds. *Clin Transl Med.* 2025 Jan;15(1):e70137. doi: 10.1002/ctm2.70137. PMID: 39763068; PMCID: PMC11705484.

Una nueva red de ARN endógeno competidor revela posibles mecanismos y biomarcadores de quimiorresistencia en el adenocarcinoma de pulmón

La resistencia al platino es una causa común de fracaso de la quimioterapia en el adenocarcinoma de pulmón (LUAD). Los ARN endógenos competidores (ceRNA), que funcionan uniéndose competitivamente a los miRNA, pueden influir en la respuesta a los fármacos. Sin embargo, los mecanismos reguladores de los ceRNA que subyacen a la quimiorresistencia en el LUAD siguen siendo en gran medida desconocidos. **Weisha Liu, Hanxiao Zhou, Yue Qi, Peng Wang, Shangwei Ning, Yue Huang, Liuying Wang, Lei Cao y Kang Li** propusieron un proceso integrado que combina el algoritmo limma, el algoritmo de predicción de unión de miRNA, el modelo de correlación de expresión y el soporte experimental para identificar tripletes funcionales lncRNA-miRNA-mRNA competitivos asociados con la resistencia, que mostraron patrones de competencia variables entre células resistentes y sensibles. Descubrieron que una minoría de ceRNAs alterados se superponían en múltiples tipos de líneas celulares LUAD resistentes al cisplatino y estaban involucrados en procesos biológicos conocidos por mediar la respuesta a los fármacos contra el cáncer. Los identificaron como factores de resistencia centrales, formando una nueva red de ceRNA relacionada con la resistencia mediada por lncRNA, que indicó un mecanismo potencial. El análisis de células individuales reveló que estos ceRNA relacionados con la resistencia regulaban los estados funcionales de las células LUAD, y el análisis de supervivencia mostró que contribuían al pronóstico de los pacientes con LUAD. Se descubrió que los reguladores lncRNA H19 y MIR193BHG se correlacionaban con la actividad del cisplatino en las líneas celulares LUAD, y la desregulación de su expresión desencadenaba trastornos de las funciones relacionadas con la respuesta al cisplatino a través de múltiples ejes reguladores de ceRNA en esta red, lo que los sugiere como posibles biomarcadores de resistencia y objetivos terapéuticos. El proceso integrado y los datos resultantes sirven como un recurso valioso para comprender los mecanismos de quimiorresistencia del ceRNA y mejorar la respuesta a la quimioterapia.

El adenocarcinoma de pulmón (LUAD) es el principal subtipo patológico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y tiene una tasa de supervivencia pobre a 5 años. Dado que el LUAD generalmente se diagnostica en una etapa avanzada, la mayoría de los pacientes requieren quimioterapia sistémica. Los compuestos de platino, como el cisplatino (CDDP), son agentes quimioterapéuticos de primera línea para el LUAD. Sin embargo, la eficacia de la quimioterapia está severamente limitada por la aparición de resistencia a los medicamentos. Existe evidencia creciente de que los mecanismos de resistencia al CDDP son complejos y multifactoriales. Se ha propuesto que varios factores (incluidos los ARN codificantes y no codificantes de proteínas) contribuyen a la resistencia al CDDP al afectar las características distintivas de la resistencia a los medicamentos, como el aumento de la reparación del daño del ADN, la proliferación alterada y la desregulación del transporte de medicamentos. Sin embargo, las estrategias de combinación de quimioterapia basadas en CDDP que se utilizan actualmente están lejos de ser perfectas para los pacientes con LUAD debido a su eficacia limitada, y casi no hay métodos disponibles para superar eficazmente la resistencia al CDDP. Por lo tanto, es imperativo dilucidar nuevos mecanismos de resistencia al CDDP y desarrollar nuevos biomarcadores de resistencia y dianas terapéuticas para mejorar la eficacia del tratamiento LUAD.

Los ARN largos no codificantes (lncRNA), una clase de transcripciones de más de 200 nucleótidos de longitud, ejercen sus funciones a través de múltiples mecanismos, como influir en la modificación de la cromatina, controlar la transcripción y la traducción, así como competir con los ARNm por la unión de microARN (miRNA). Algunos lncRNA que contienen elementos de respuesta a miRNA (MRE) pueden actuar como ARN endógenos competitivos (ceRNA) para regular la expresión de ARN mensajeros codificadores de proteínas (mRNA) mediante la adsorción de miRNA para aliviar la represión del objetivo mediada por miRNA. En lugar de estar aislados unos de otros, los genes a menudo interactúan estrechamente cuando funcionan. La evidencia emergente ha demostrado que las interacciones de ceRNA mediadas por lncRNA no solo son de importancia fundamental en condiciones fisiológicas, sino que también son relevantes para la patogénesis de varios tipos de cáncer y también pueden influir en la terapia del cáncer. A pesar de los avances en ceRNA, sus posibles funciones en la quimiorresistencia en LUAD no se comprenden por completo.

Con el desarrollo de la farmacogenómica, la acumulación de una gran cantidad de datos de perfiles moleculares de cáncer y respuesta a fármacos ha facilitado la exploración del mecanismo de quimiorresistencia. Los autores exploraron la quimiorresistencia en LUAD desde la perspectiva del sistema de ceRNA. Para identificar ceRNA funcionales asociados con la resistencia a fármacos, propusieron una secuencia de pasos que combina un marco computacional y soporte experimental. Construyeron una nueva red de ceRNA mediada por lncRNA que consiste en tripletes de competencia de lncRNA-miRNA-mRNA asociados con la resistencia a CDDP en LUAD, que validaron posteriormente mediante conjuntos de datos independientes. Analizaron exhaustivamente la red de ceRNA y revisaron las publicaciones más fiables. Estos resultados demostraron cómo los ceRNA podrían usarse como biomarcadores de resistencia y objetivos terapéuticos. Este estudio brinda nuevos conocimientos sobre los mecanismos de ceRNA que subyacen a la quimiorresistencia y ayuda a mejorar los beneficios de la quimioterapia contra el cáncer.

Liu W, Zhou H, Qi Y, Wang P, Ning S, Huang Y, Wang L, Cao L, Li K. A Novel Competing Endogenous RNA Network Reveals Potential Mechanisms and Biomarkers of Chemoresistance in Lung Adenocarcinoma. J Cancer. 2025 Jan 1;16(3):720-734. doi: 10.7150/jca.102148. PMID: 39781361; PMCID: PMC11705065.

Perspectivas estructurales sobre la escisión del ARN por PIWI Argonaute

Las proteínas Argonaute se clasifican en clados AGO y PIWI. En la mayoría de las especies animales, las proteínas del clado AGO se expresan ampliamente en varios tipos de células y regulan la expresión génica normal. Por el contrario, las proteínas del clado PIWI funcionan predominantemente durante la gametogénesis para suprimir los transposones y garantizar la fertilidad. Ambos clados utilizan guías de ácidos nucleicos para el reconocimiento del objetivo mediante el apareamiento de bases, crucial para iniciar el silenciamiento del objetivo, a menudo a través de la escisión directa. Las proteínas del

clado AGO utilizan un canal estrecho para asegurar una interacción estrecha entre la guía y el objetivo. Por el contrario, las proteínas PIWI presentan un canal más ancho que potencialmente permite desajustes durante el emparejamiento, ampliando la capacidad de silenciamiento del objetivo. Sin embargo, el mecanismo de escisión del objetivo mediado por PIWI sigue sin estar claro. **Zhiqing Li, Qikui Xu, Jing Zhong, Yan Zhang, Tianxiang Zhang, Xiaoze Ying, Xiaoli Lu y colegas** demuestran que después de la unión del objetivo, las proteínas PIWI experimentan un cambio conformacional de un estado "abierto" a un estado "bloqueado", lo que facilita el emparejamiento de bases y mejora la eficiencia de escisión del objetivo. Esta transición implica el estrechamiento del canal de unión y el reposicionamiento del dúplex ARN-objetivo que interactúa con PIWI hacia el lóbulo MID-PIWI, estableciendo contactos extensos para la estabilización del dúplex. Durante esta transición, también identificaron una conformación intermedia "en forma de coma", que podría reclutar GTSF1, una proteína auxiliar conocida que mejora la actividad de escisión de PIWI6. GTSF1 facilita la transición al estado bloqueado al unir el dominio PIWI al dúplex de ARN, acelerando así el cambio conformacional crítico para una escisión eficaz del objetivo. Estos hallazgos explican los mecanismos moleculares que subyacen a la función del complejo de ARN que interactúa con PIWI-PIWI en la escisión del ARN objetivo, y brindan información sobre cómo los cambios conformacionales dinámicos de las proteínas PIWI coordinan los cofactores para proteger la gametogénesis.

Li, Z., Xu, Q., Zhong, J. et al. *Structural insights into RNA cleavage by PIWI Argonaute*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08438-1>

La dinámica de monoamilinación bidireccional de histonas regula la ritmicidad neuronal

Las monoamilinaciones de la histona H3 en Gln5 representan una familia importante de marcas epigenéticas en el cerebro que tienen papeles críticos en la expresión genética permisiva. La serotonina y la dopaminilación de Gln5 de la histona H3 (H3Q5ser y H3Q5dop, respectivamente) son catalizadas por la transglutaminasa 2 (TG2), y alteran los estados de la cromatina tanto locales como globales. **Qingfei Zheng, Benjamin H. Weekley, David A. Vinson, Shuai Zhao, Ryan M. Bastle, Robert E. Thompson, Stephanie Stransky y colegas** encontraron que la TG2 funciona además como un borrador e intercambiador de monoamilinaciones de H3, incluyendo la histaminilación de H3Q5 (H3Q5his), que muestra una expresión rítmica diurna en el cerebro y contribuye a la expresión y el comportamiento génico circadianos. Los autores vieron que la H3Q5his, en contraste con la H3Q5ser, inhibe la unión de WDR5, un miembro central de los complejos de metiltransferasa de la histona H3 Lys4 (H3K4), antagonizando así las actividades de la metiltransferasa en H3K4. En conjunto, estos datos dilucidar un mecanismo a través del cual una única enzima reguladora de la cromatina tiene la capacidad de detectar microambientes químicos para afectar los estados epigenéticos de las células, cuya dinámica tiene un papel crítico en la regulación de la ritmicidad neuronal.

Zheng, Q., Weekley, B.H., Vinson, D.A. et al. *Bidirectional histone monoaminylation dynamics regulate neural rhythmicity*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08371-3>

Integración de retrotransposones centrofílicos a través de la cromatina CENH3

En organismos que van desde vertebrados hasta plantas, los componentes principales de los centrómeros son secuencias repetidas que evolucionan rápidamente, como repeticiones en tándem (TR) y elementos transponibles (TE), que albergan la histona H3 específica del centrómero (CENH3). Las estructuras completas del centrómero determinadas recientemente en humanos y *Arabidopsis* sugieren una integración y purga frecuentes de retrotransposones dentro de las regiones TR de los centrómeros. A pesar del alto impacto de los retrotransposones "centrofílicos" en la paradoja de la rápida evolución del centrómero, los mecanismos involucrados en la orientación al centrómero siguen siendo poco conocidos en cualquier organismo. **Sayuri Tsukahara, Alexandros Bousios, Estela Perez-Roman, Sota Yamaguchi, Basile Leduque y colegas** demostraron que tanto los retrotransposones de repetición terminal larga Ty3 como Ty1 se renuevan rápidamente dentro del centrómero. En

transposones de especies de *Arabidopsis*, el elemento Ty1/Copia Tal1 (transposón de *Arabidopsis lyrata* 1) se integra *de novo* en regiones ocupadas por CENH3 en *Arabidopsis thaliana*, y la expansión ectópica de la región CENH3 da como resultado la propagación de las regiones de integración de Tal1. Los espectros de integración de los TE quiméricos revelan las variaciones estructurales clave responsables de contrastar las especificidades de la cromatina dirigida a los centrómeros frente a las regiones ricas en genes, que se han convertido de manera recurrente durante la evolución de estos TE. Estos hallazgos muestran el impacto de la cromatina centromérica en la rápida transformación mediada por TE en los genomas eucariotas.

Tsukahara, S., Bousios, A., Perez-Roman, E. et al. Centrophilic retrotransposon integration via CENH3 chromatin in Arabidopsis. Nature 637, 744–748 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08319-7>

Los ritmos circadianos están determinados por marcas epigenéticas en las neuronas

Las sustancias químicas derivadas de las moléculas de neurotransmisores del cerebro pueden actuar como marcas epigenéticas en las proteínas histonas para regular la expresión genética. Estas marcas controlan los genes del reloj circadiano e influyen en el comportamiento.

La información genética está codificada en el ADN, pero la expresión de esta información depende de la accesibilidad del ADN a la maquinaria transcripcional. Las modificaciones químicas de las proteínas histonas, alrededor de las cuales se envuelve el ADN, afectan su accesibilidad y transcripción. En las últimas décadas, se han identificado y caracterizado varias de estas modificaciones, o marcas epigenéticas, entre ellas la acetilación, la metilación y la fosforilación de las histonas. Estas marcas son añadidas por enzimas "escritoras", eliminadas por enzimas "borradoras" y reconocidas por proteínas "lectoras" que median las respuestas celulares posteriores. Los niveles de marcas epigenéticas suelen fluctuar durante la vida de una célula o en respuesta a estímulos externos, pero tenerlas en el lugar equivocado en el momento equivocado puede alterar los programas de expresión genética, activando y desactivando genes por error y provocando problemas de salud. En un artículo publicado en *Nature*, **Zheng et al** caracterizan una marca epigenética que se encuentra en las neuronas y exploran su papel en la regulación de los patrones de comportamiento.

El uso de modelos celulares convencionales para estudiar las modificaciones de las histonas ha sido el foco de la investigación epigenética durante años, pero estudiarlas en neuronas es particularmente desafiante. No fue hasta 2019 que estudios pioneros identificaron moléculas que generalmente se consideran mensajeros químicos en el cerebro (las monoaminas serotonina y dopamina) como fuentes de modificaciones de histonas. No estaba claro cómo la maquinaria epigenética regula estas modificaciones de histonas derivadas de las monoaminas.

En el trabajo actual, Zheng et al. establecieron el papel de una marca epigenética derivada de la histamina (una molécula de monoamina que modula la función neuronal) en la señalización neuronal. Los autores demuestran que la adición de un grupo histaminilo (histaminilación) al quinto residuo de aminoácido glutamina de la histona H3 (H3Q5) es "escrita" por una enzima llamada transglutaminasa 2 (TG2).

Los autores descubren que la TG2 actúa no solo como escritora sino también como borrador. Debido a que la TG2 puede escribir y borrar marcas epigenéticas, funciona esencialmente como una enzima "intercambiadora", que media el cambio entre la histaminilación, la serotonina y la dopaminilación de las histonas. El mecanismo de intercambio implica una reacción química en la que un residuo de aminoácido cisteína de la TG2 reacciona con H3Q5, formando un compuesto intermedio que reacciona con el grupo amino del neurotransmisor monoamina, produciendo una H3Q5 monoaminilada. La mutación de la cisteína de la TG2 deshabilitó esta reacción, lo que confirma que este residuo es esencial para la actividad de intercambio de la TG2. Es la primera vez que se informa sobre la existencia de una enzima intercambiadora de este tipo, y amplía la red de actores epigenéticos conocidos más allá de los escritores, los borradores y los lectores. La existencia de otras enzimas intercambiadoras es un tema que merece más investigación.

La modificación del cuarto residuo de lisina de la histona H3 (H3K4) con grupos metilo es una marca epigenética generalizada asociada con la activación transcripcional. Debido a que la lisina 4 está adyacente a la glutamina 5, el sitio en el que ocurre la histaminilación, Zheng y sus colegas exploraron

si existe alguna comunicación funcional entre estos sitios. Encontraron que la H3Q5 histaminilada (H3Q5his) impide que la enzima escritora MLL1 metile la H3K4 (lo que da como resultado una marca llamada H3K4me). Además, a diferencia de la H3Q5 serotoninilada (H3Q5ser), que mejora la unión de la proteína lectora WDR5 a la histona H34,5, la H3Q5his disminuye la unión de WDR5.

Los autores propusieron que la repulsión entre el grupo histaminilo cargado positivamente y un residuo de lisina cargado positivamente del bolsillo de unión H3 de WDR5 es responsable de la disminución de la unión, y las mutaciones que se realizaron en WDR5 confirmaron esta especulación. El mutante WDR5 se encontró en niveles altos en regiones del genoma ricas en H3Q5his, y esta co-localización se correlacionó con el aumento de la expresión de genes en estas ubicaciones.

La única región del cerebro rica en neuronas liberadoras de histamina es el núcleo tuberomamilar hipotalámico (TMN). Los autores descubrieron que H3Q5his estaba enriquecido en esta región del cerebro. Debido a que el TMN está involucrado en el ritmo circadiano (el reloj interno del cuerpo que controla cuándo en un período de 24 horas ocurren ciertas funciones fisiológicas), Zheng et al. investigaron a continuación si las neuronas en el TMN muestran una expresión génica rítmica y si esto depende de H3Q5his.

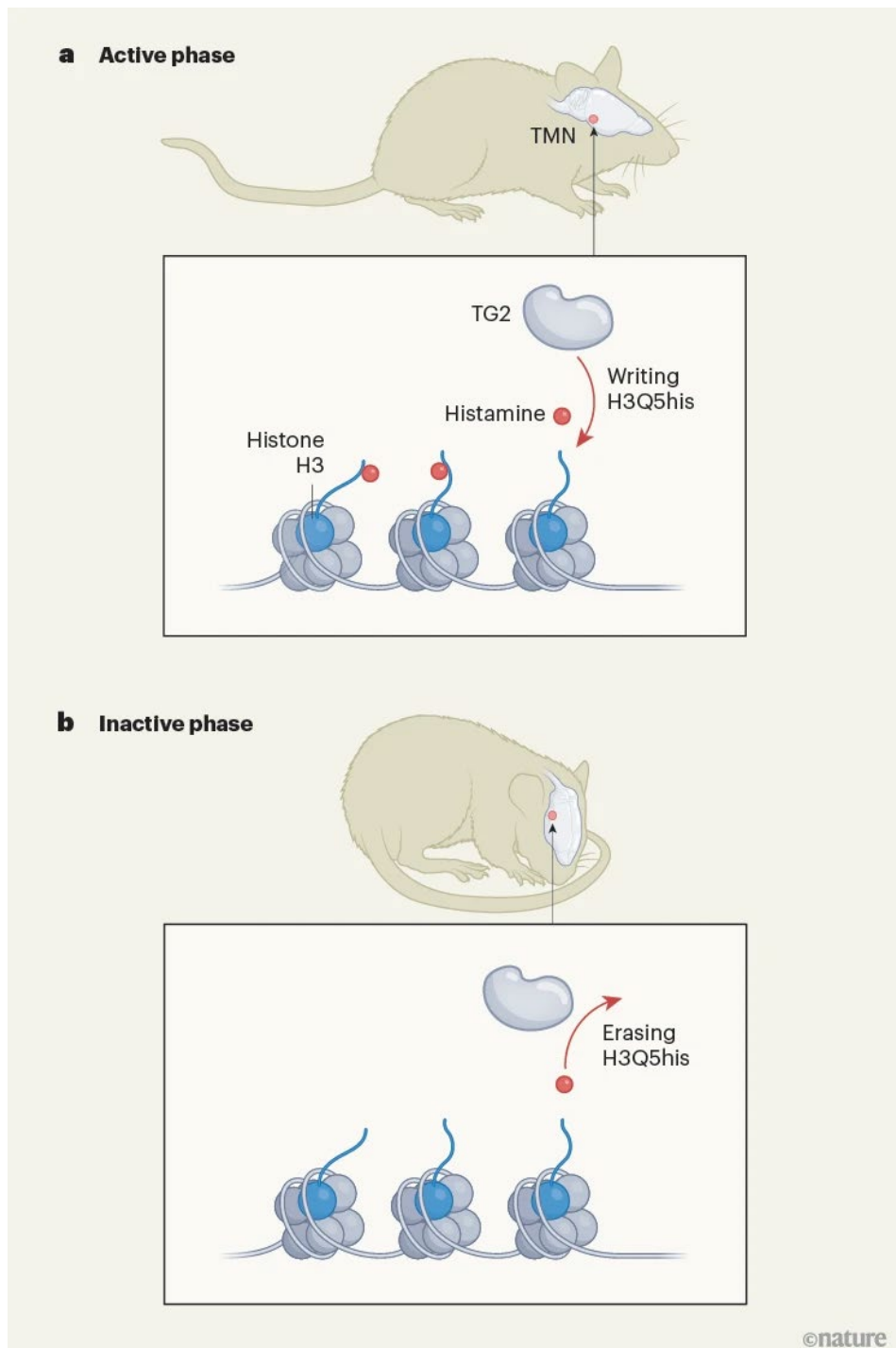
El análisis genómico del tejido del TMN de ratón recolectado a intervalos regulares durante un período de 24 horas reveló patrones de expresión génica rítmica y fluctuaciones sorprendentes en los niveles de H3Q5his. Los niveles más altos se detectaron cuando los ratones estaban despiertos y activos, y los más bajos cuando los ratones estaban inactivos. Cabe destacar que estas fluctuaciones fueron particularmente prominentes en los genes del reloj, que codifican proteínas que controlan el ritmo circadiano. Además, cuando Zheng et al. trataron ratones activos con un sedante para inducir artificialmente la fase inactiva, los niveles de H3Q5his, H3Q5ser y WDR5 se redujeron en todo el genoma y especialmente en un conjunto de genes del reloj que están regulados por los factores de transcripción CLOCK y BMAL1.

¿Las marcas H3Q5 monoaminiladas tienen un papel causal en el ritmo circadiano? Zheng et al. introdujeron una versión mutante de la histona H3 que carece de glutamina 5 y, por lo tanto, no se puede modificar con grupos monoamina en las neuronas TMN de ratones. Aunque se observó expresión génica rítmica en un gran conjunto de genes (incluidos genes circadianos establecidos) en ratones que expresaban H3 normal, se perdió la ritmicidad transcripcional en las muestras mutantes. Finalmente, los autores examinaron el comportamiento animal: la actividad locomotora se evaluó midiendo la distancia que los ratones recorrieron en sus jaulas a lo largo del día. Los ratones con H3 mutante mostraron una actividad locomotora reducida durante el día y un déficit locomotor considerable en las transiciones entre las fases activa e inactiva.

Zheng y sus colegas arrojaron luz sobre un mecanismo complejo dependiente de la histaminilación a través del cual la RMT controla los ritmos circadianos. Quedan varias preguntas para futuras investigaciones. ¿Los sitios de glutamina distintos de H3Q5 sufren histaminilación? ¿Cuál es el efecto de las marcas epigenéticas vecinas, distintas de H3K4me, sobre la histaminilación y viceversa? ¿Cómo afecta H3Q5his a la unión y las actividades de la extensa familia de escritores, borradores y lectores que son específicos de H3K4me?

Cuando las concentraciones intracelulares de monoaminas son insuficientes para la monoaminilación, se descubrió que la TG2 cataliza la conversión de glutamina histaminilada (H3Q5his) en un residuo de glutamato (H3E5). Esta conversión es drástica porque la carga en esta posición cambia de positiva (glutamina histaminilada) a negativa (glutamato), y la H3E5 ya no se puede modificar con monoaminas. Por lo tanto, es necesario explorar los resultados fisiológicos y patológicos asociados con este fenómeno.

La dirección más desafiante para la investigación en el futuro será caracterizar cómo la H3Q5his y la H3Q5ser están vinculadas a los medicamentos antidepresivos y las conductas de procesamiento sensorial, y cómo la H3Q5 dopaminilada está involucrada en la adicción y la adaptabilidad conductual. Abordar estas cuestiones ampliará la comprensión de los científicos sobre el vínculo entre los procesos epigenéticos dinámicos en el cerebro y las vías que dictan el comportamiento.



Una marca epigenética neuronal. Una región del cerebro llamada núcleo tuberomamilar (TMN) está involucrada en el ritmo circadiano, el reloj interno de 24 horas del cuerpo. Esta región es rica en neuronas que liberan la molécula neurotransmisora histamina. Zheng et al muestran que la histamina puede modificar las proteínas histonas que empaquetan el ADN, produciendo una marca epigenética que influye en la expresión y el comportamiento de los genes. La enzima transglutaminasa 2 (TG2) puede actuar como un "escritor", agregando un grupo histaminilo al quinto residuo de glutamina de la histona H3 (produciendo una marca llamada H3Q5his). Cuando los ratones están despiertos y en su fase activa, los niveles de H3Q5his en todo el genoma son altos. TG2 también elimina H3Q5his, actuando como un "borrador". Cuando los ratones están en su fase inactiva, los niveles de H3Q5his son bajos. Zheng y sus colegas descubrieron que las fluctuaciones rítmicas en H3Q5his se correlacionan con la expresión rítmica de los genes que controlan el ritmo circadiano.

Debosmita Sardar y Tatiana G. Kutateladze. *Nature*, 4 Jan 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-04080-z>.

Zheng, Q. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08371-3> (2025).

El HDAC6 humano detecta la abundancia de valina para regular el daño del ADN

Como aminoácido ramificado esencial, la valina es fundamental para la síntesis de proteínas, el comportamiento neurológico, la hematopoyesis y la progresión de la leucemia. Sin embargo, el mecanismo por el cual se detecta la abundancia de valina celular para funciones celulares posteriores sigue sin estar definido. **Jiali Jin, Tong Meng, Yuanyuan Yu, Shuheng Wu, Chen-Chen Jiao, Sihui Song, Ya-Xu Li, Yu Zhang, Yuan-Yuan Zhao, Xinran Li, Zixin Wang, Yu-Fan Liu, Runzhi Huang, Jieling Qin y colegas** vieron que la histona desacetilasa 6 humana (HDAC6) sirve como un sensor de valina al unirse directamente a la valina a través de un dominio de repetición SE14 específico de primates. El transporte del citoplasma de HDAC6 humano, pero no del ratón, está estrechamente controlado por los niveles intracelulares de valina. La privación de valina conduce a la retención de HDAC6 en el núcleo e induce daño al ADN. Mecánicamente, HDAC6 localizado en el núcleo se une y desacetila la translocación diez-once 2 (TET2) para iniciar la desmetilación activa del ADN, que promueve el daño del ADN a través de la escisión impulsada por la ADN glicosilasa de timina. La restricción de valina en la dieta inhibe el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto y de xenoinjerto derivado de pacientes, y mejora la eficacia terapéutica de los inhibidores de PARP. En conjunto, este estudio identifica al HDAC6 humano como un sensor de valina que media la desmetilación activa del ADN y el daño al ADN en respuesta a la privación de valina, y destaca el potencial de la restricción de valina en la dieta para el tratamiento del cáncer.

Jin, J., Meng, T., Yu, Y. et al. Human HDAC6 senses valine abundance to regulate DNA damage. Nature 637, 215–223 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08248-5>

Variantes de histonas multifuncionales en la función del genoma

Las histonas son componentes integrales de la cromatina eucariota que tienen un papel fundamental en la organización y función del genoma. La regulación dinámica de la cromatina implica la incorporación de variantes de histonas, que pueden alterar drásticamente sus propiedades estructurales y funcionales. Contrariamente a una visión anterior que limitaba las variantes de histonas individuales a funciones genómicas específicas, nuevos conocimientos han revelado que las variantes de histonas ejercen funciones multifacéticas que involucran todos los aspectos de la función del genoma, desde gobernar patrones de expresión génica en *loci* genómicos precisos hasta participar en la replicación, reparación y mantenimiento del genoma. Este cambio conceptual ha llevado a una nueva comprensión de la intrincada interacción entre la cromatina y los procesos dependientes del ADN y cómo esta conexión se traduce en funciones celulares normales y anormales.

Wong, L.H., Tremethick, D.J. Multifunctional histone variants in genome function. Nat Rev Genet 26, 82–104 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00759-1>

Perspectivas conductuales a partir de la transcriptómica neuronal de núcleo único

Caenorhabditis elegans es un modelo poderoso para estudiar la función neuronal, pero a pesar del número limitado de neuronas bien definidas en este gusano, no se conocen los roles que tienen proteínas y receptores específicos en neuronas individuales. **St. Ange et al** utilizaron la secuenciación de ARN de núcleo único (snRNA-seq) para definir el transcriptoma de cada tipo de neurona tanto en gusanos de tipo salvaje como en gusanos *daf-2*, mutantes en la señalización de insulina que se sabe que tienen una memoria mejorada. Los autores muestran que la expresión de genes neuronales cambia significativamente entre las etapas de larva L4 y adulto joven (día 1); esto contribuye a comportamientos exhibidos solo en adultos, como el aprendizaje asociativo con butanona. Además, los autores identifican genes candidatos que no se habían vinculado previamente con funciones relacionadas con AWC y que se regulan positivamente de forma específica en las neuronas quimiosensoriales de AWC en mutantes *daf-2* y que son necesarios para el aprendizaje y la memoria.

mediados por AWC. En conjunto, estos datos proporcionan un atlas de la expresión génica neuronal de adultos de tipo salvaje y *daf-2*, con información funcional sobre el comportamiento, y destacan a snRNA-seq como una herramienta poderosa para identificar genes que solo cambian en un subconjunto de neuronas y, por lo tanto, quedarían enmascarados en un análisis de animales completos o tejidos específicos.

St. Ange et al. Cell Genom. 4, 100720 (2024)

Gross, P. Behavioral insights from single-nucleus neuronal transcriptomics. Nat Genet 57, 2 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41588-024-02063-4>

Regulación génica por promotores convergentes

La transcripción convergente, es decir, la colisión de la transcripción con sentido y antisentido, es omnipresente en los genomas de mamíferos y se cree que disminuye la expresión del ARN. Recientemente, se descubrió que la transcripción antisentido de los promotores era sorprendentemente frecuente. Sin embargo, las características funcionales de los promotores afectados se han investigado poco. **Elina Wiechens, Flavia Vigliotti, Kanstantsin Siniuk, Robert Schwarz, Katjana Schwab y colegas** demuestran que la transcripción convergente marca una constelación inesperada de promotores co-regulados positivamente. Al evaluar los sistemas dinámicos de transcripción, identificaron promotores constituyentes co-regulados conectados a través de una estructura de cromatina distinta. Dentro de estos dominios cis-reguladores, los factores de transcripción pueden regular ambos promotores constituyentes uniéndose a solo uno de ellos. Los promotores convergentes comprenden aproximadamente una cuarta parte de todos los sitios de inicio de transcripción activos e inician ARN antisentido superpuestos en 5', una clase de ARN que anteriormente se creía que era rara. La visualización de moléculas de ARN nacientes revela co-transcripción convergente en estos *loci*. En conjunto, estos resultados demuestran que los promotores convergentes co-regulados expanden sustancialmente el repertorio cis-regulador, revelan limitaciones del modelo de interferencia de transcripción y requieren un ajuste del concepto de promotor.

La coordinación transcripcional por potenciadores y promotores es un proceso fundamental para el desarrollo y la enfermedad. Tanto los promotores como los potenciadores proporcionan regiones de ADN a las que los factores de transcripción pueden unirse para regular la transcripción, pero solo los promotores inician la transcripción de genes. Durante la última década, se ha demostrado que los potenciadores y promotores activos inician la transcripción de ARN divergente y bidireccional. Estos incluyen promotores bidireccionales que generan ARN mensajeros divergentes (ARNm), así como promotores que producen ARN antisentido ascendente (uaRNAs), un tipo de ARN no codificante (ncRNA), además del ARNm con sentido. Estos últimos también se denominan transcripciones ascendentes del promotor (PROMPT). Los potenciadores también pueden iniciar la transcripción bidireccional de dos ARN potenciadores divergentes (eRNA).

Aunque se sabe desde hace tiempo que las transcripciones antisentido superpuestas son abundantes, solo recientemente se ha descubierto que la transcripción antisentido de los promotores es sorprendentemente frecuente. En tales configuraciones, la transcripción antisentido está impulsada por dos promotores yuxtapuestos, cada uno de los cuales impulsa la transcripción divergente. Estas características producen una constelación compleja de cuatro TSS proximales que producen (1) un uaRNA (PROMPT) a través del primer TSS antisentido (TSS1), (2) el ARN del huésped a través del primer TSS sentido (TSS2), (3) un ARN antisentido (daRNA; también conocido como nNAT (transcripción antisentido natural novedosa)) a partir del segundo TSS antisentido (TSS3) y (4) otro ARN sentido (dsRNA; también conocido como nNAT-PROMPT) a partir del segundo TSS sentido (TSS4). El ARN del huésped y el ARNdA se transcriben de forma convergente dentro de este cuarteto. Todos los pares de promotores yuxtapuestos que provocan la transcripción convergente entre sí son "promotores convergentes". Sin embargo, no estaba claro si los promotores convergentes son funcionalmente diferentes de otros promotores.

Se cree generalmente que la transcripción convergente evoca interferencias de la transcripción. De acuerdo con este modelo, se ha informado que la expresión de ARNdA se correlaciona negativamente

con la expresión del ARN del huésped. Sin embargo, un estudio no encontró correlación entre la expresión de ARNda y el ARNm del huésped. Mientras que varias transcripciones antisentido inhiben la expresión génica, también se ha demostrado que las transcripciones antisentido promueven la expresión génica. Por lo tanto, la relación reguladora entre la transcripción sentido y antisentido parece trascender los conceptos simples de inhibición o activación.

Wiechens, E., Vigliotti, F., Siniuk, K. et al. *Gene regulation by convergent promoters. Nat Genet* 57, 206–217 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02025-w>

Inferencia causal para el envejecimiento epigenético

El proceso de envejecimiento implica cambios biológicos complejos, en los que las alteraciones epigenéticas desempeñan un papel crucial. Los relojes epigenéticos, los algoritmos de aprendizaje automático que predicen la edad biológica basándose en patrones de metilación del ADN, se han convertido en herramientas computacionales populares en la investigación sobre el envejecimiento. Estos relojes pueden estimar con precisión la edad cronológica y se han asociado con varios resultados de salud, incluidas las enfermedades relacionadas con la edad y la mortalidad. Sin embargo, estos relojes se basan en correlaciones, lo que dificulta distinguir los factores causales de las meras asociaciones en el proceso de envejecimiento.

En un estudio reciente, **Kejun Ying y colegas** aplicaron EWMR para investigar la relación causal entre la metilación del ADN y varios rasgos relacionados con el envejecimiento, incluida la esperanza de vida, la esperanza de vida saludable y la fragilidad. Descubrieron numerosos sitios CpG cuyos niveles de metilación tienen un efecto causal en los rasgos relacionados con el envejecimiento. Estos sitios proporcionan objetivos potenciales para futuras intervenciones destinadas a modular el proceso de envejecimiento. Se descubrió que los sitios CpG causales identificados mediante EWMR estaban enriquecidos en regiones reguladoras específicas y sitios de unión de factores de transcripción, lo que proporciona información sobre los mecanismos moleculares subyacentes a la regulación epigenética del envejecimiento. Curiosamente, los relojes epigenéticos existentes no están significativamente enriquecidos con sitios CpG causales identificados mediante EWMR. Este hallazgo destaca la importancia de la inferencia causal para desarrollar biomarcadores más precisos del envejecimiento.

Ying, K. *Causal inference for epigenetic ageing. Nat Rev Genet* 26, 3 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00799-7>

Metilación del ADN en el desarrollo y la enfermedad de los mamíferos

El campo de la metilación del ADN ha madurado desde una fase de descubrimiento y caracterización genómica a una que busca una comprensión funcional más profunda de cómo esta modificación contribuye al desarrollo, el envejecimiento y la enfermedad. En particular, la última década ha visto muchos descubrimientos mecanísticos emocionantes que han ampliado sustancialmente nuestra apreciación de cómo esta modificación genérica y evolutivamente antigua se puede incorporar en códigos epigenéticos robustos. **Zachary D. Smith, Sara Hetzel y Alexander Meissner** resumen la comprensión actual de los distintos paisajes de metilación del ADN que surgen a lo largo de la vida de los mamíferos y analizan cómo interactúan con otras capas reguladoras para respaldar diversas funciones genómicas. Luego revisan el creciente interés en los patrones alternativos encontrados durante la senescencia y la transición somática al cáncer. Junto con los avances en las tecnologías de secuenciación de células individuales y de lectura larga, los conocimientos colectivos logrados en estos campos ofrecen nuevas oportunidades para conectar las características bioquímicas y genéticas de la metilación del ADN con la fisiología celular, el potencial de desarrollo y el fenotipo.

Smith, Z.D., Hetzel, S. & Meissner, A. *DNA methylation in mammalian development and disease. Nat Rev Genet* 26, 7–30 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00760-8>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La fisiología del hambre

El hambre es un instinto de supervivencia ancestral y evolutivo. Su importancia es evidente en las vías complejas y redundantes que involucran a los cinco sentidos que la regulan. Históricamente, cuando los humanos eran cazadores-recolectores con un suministro impredecible de alimentos, la regulación del hambre implicaba principalmente mantener un equilibrio metabólico entre la ingesta y el gasto calórico. La llegada de la agricultura hace 12 000 años aumentó la disponibilidad de alimentos asequibles, ricos en energía y sabrosos, lo que resultó en un efecto sustancial en la fisiología evolutiva del hambre que se había moldeado en los 2 millones de años anteriores. Una gran cantidad de investigación básica y traslacional sobre la fisiopatología del hambre ha revelado la complejidad de los procesos que regulan los hábitos alimentarios y están influenciados por factores socioeconómicos, culturales, psicológicos y conductuales.

La relativa estabilidad del peso corporal a lo largo del tiempo en una persona determinada sugiere una maquinaria metabólica altamente sofisticada que es capaz de regular una multitud de variables, tanto predecibles (p. ej., tasa metabólica basal) como impredecibles (p. ej., calidad y cantidad de alimentos ingeridos, efecto térmico de los alimentos, composición de macronutrientes y nivel de actividad física). Sin embargo, este preciso proceso regulador, que fue preparado evolutivamente para favorecer el consumo excesivo de calorías (y permisivo de un balance calórico positivo para permitir la acumulación de grasa como reserva de energía en los cazadores-recolectores) ahora está teniendo consecuencias médicas negativas, según Alessio Fasano.

Mecanismos que controlan el hambre

Para apreciar los intrincados mecanismos que intervienen en la regulación del hambre, es necesario distinguir entre el hambre (el impulso fisiológico de comer que se desencadena por la inanición (privación aguda de energía) para mantener el equilibrio energético) y el apetito, o hambre hedónica, en la que la ingesta de alimentos está impulsada por el placer en lugar de por la necesidad metabólica. En cualquiera de las situaciones, comer requiere una coordinación exquisita entre el cerebro y el intestino, uno de los ejemplos más sofisticados de la comunicación cruzada del eje intestino-cerebro. Funcional y evolutivamente, el hambre se puede caracterizar a través de tres mecanismos distintos pero altamente interconectados: homeostático, hedónico e impulsado por la microbiota.

Hambre homeostática

El hambre homeostática, que es el mecanismo más ancestral que controla el hambre, involucra al eje cerebro-intestino, específicamente, el eje hipotálamo-intestino. Este modelo, descrito por primera vez por Walter Cannon en 1929, caracterizaba el hambre como un proceso pasivo desencadenado por el agotamiento de nutrientes y aliviado por la absorción de nutrientes. Actualmente existen evidencias sólidas, tanto en modelos animales como en humanos, de que los circuitos hipotalámicos que controlan el hambre están regulados por señales sensoriales que provienen principalmente del tracto gastrointestinal. Un estómago vacío estimula tanto el nervio vago como la secreción de grelina, considerada la “hormona del apetito”. Estas señales neurológicas y endocrinas aferentes se transmiten al hipotálamo, transmitiendo la necesidad de comer. Las fibras vagales aferentes estimulan la liberación de dopamina, que refuerza la señal de hambre, y la grelina aumenta el apetito a través de la activación de su receptor, GHSR1a, en las neuronas del hipotálamo productoras de ácido γ -aminobutírico (GABA), que detectan el hambre y que a su vez producen el péptido relacionado con el agutí (AgRP). Las neuronas AgRP son inhibidas rápidamente por la detección de alimentos a través de la vista, el olfato o el gusto.

Además de la grelina, la hipoglucemia parece desencadenar el hambre al regular la actividad de neuronas hipotalámicas específicas que responden a los niveles de glucosa sérica. Aparte de las señales neuroendocrinas, las contracciones gastrointestinales interprandiales de fase III inducidas por motilina parecen controlar el hambre y la regulación de la ingesta de alimentos en humanos, tanto en estados saludables como patológicos, a través de una vía colinérgica. Se ha identificado a los estímulos luminales, como los saborizantes amargos, como moduladores de la liberación de motilina, que afectan el hambre y la ingesta de alimentos.

Con la ingesta de alimentos, se inicia una vía igualmente intrincada que reprime el hambre mediante la distensión gástrica, detectada por mecanorreceptores específicos de tensión, estiramiento y volumen que luego transmiten señales al rombencéfalo a través de los nervios vago y espinal. Esta señal inicial de saciedad se refuerza posteriormente por la presencia de aminoácidos y ácidos grasos específicos en el tracto gastrointestinal, lo que conduce a la supresión del hambre. El vaciamiento gástrico, así como la carga osmótica dentro del tracto gastrointestinal, proporciona más información relacionada con la calidad y cantidad de la comida y contribuye a la saciedad temprana. Una variedad de hormonas gastrointestinales, como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), la colecistoquinina y el péptido YY (PYY), se secretan en presencia de alimentos digeridos dentro del intestino delgado proximal y conducen a una saciedad a mediano plazo mediante la generación de señales inhibitorias en el cerebro. La saciedad tardía se alcanza finalmente cuando, al finalizar los procesos digestivos, aumentan los niveles plasmáticos de aminoácidos, glucosa e insulina. Esta saciedad metabólica, junto con las señales sensoriales y la integración de todos estos procesos en el sistema nervioso central (SNC), completa el ciclo de control homeostático del hambre.

Hambre hedónica

Mientras que el hambre homeostática es típica de las personas que sufren privación de alimentos, el hambre hedónica (motivada por el placer) se caracteriza por un deseo de comer en ausencia de una necesidad calórica aguda. En el hambre homeostática, el equilibrio entre hambre y saciedad, regulado estrictamente, se ajusta para mantener la homeostasis metabólica, lo que evita la ingesta excesiva de calorías. Sin embargo, en presencia de una disponibilidad sustancial de alimentos, los circuitos corticales hedónicos o de recompensa pueden reemplazar el control hipotalámico del equilibrio energético, lo que lleva a la ingestión de alimentos densos en energía, ricos en grasas y azúcares, no por necesidad, sino por placer. El hambre hedónica también está influenciada por emociones negativas y, con mayor frecuencia, positivas, lo que resulta en diferencias individuales en la conducta alimentaria. Por ejemplo, la ira, el miedo, la tristeza y la depresión a menudo se asocian con el consumo excesivo de alimentos dulces.

Está bien establecido que los bebés son propensos a preferir los sabores dulces y salados en comparación con los sabores amargos y ácidos, muy probablemente como parte de un mecanismo adaptativo para consumir alimentos seguros como la leche humana, que es dulce y favorece un mejor control de la saciedad que las fórmulas para bebés. Este sesgo hacia los alimentos grasos, dulces y salados en el contexto de un estilo de vida occidental en el que la disponibilidad de alimentos no es un factor limitante puede, en parte, ser responsable de las tendencias obesogénicas, particularmente entre los niños. De hecho, los padres occidentales son más propensos a dejar que sus hijos coman alimentos sabrosos y ricos en energía (“alimentación permisiva”), a pesar de su efecto perjudicial para la salud, por temor a que se rechacen opciones más saludables desde el punto de vista nutricional, como verduras, frutas o alimentos ricos en fibra, lo que da lugar a desnutrición.

Los patrones de alimentación también están influenciados por las preferencias gustativas, así como por las sensaciones placenteras en el sistema de recompensa del cerebro que se desencadenan por la anticipación de consumir alimentos sabrosos. Además, los factores socioeconómicos (el coste generalmente menor de los alimentos poco saludables en comparación con los alimentos saludables), las creencias culturales (la obesidad como signo de salud y riqueza en muchas sociedades) y las prácticas religiosas (restricciones alimentarias en ciertas religiones) pueden modificar el hambre hedónica. Además, los anuncios de alimentos pueden iniciar la liberación de dopamina de las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa e incitar pensamientos y deseos relacionados con la alimentación. Además, los cannabinoides endógenos, las vías opioides endógenas y la señalización de orexina están involucrados en la recompensa hedónica de la ingesta de alimentos. El resultado clínico del consumo de alimentos altamente gratificantes y densos en calorías es un aumento excesivo de peso (que resulta en sobrepeso u obesidad), que se asocia con trastornos importantes, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2.

La escala *Power of Food* (PFS), desarrollada en 2009 para cuantificar el hambre hedónica, evalúa los efectos psicológicos de vivir en entornos con abundancia de alimentos y ha proporcionado información sobre cuatro dominios relacionados. En primer lugar, la escala mide con precisión la

motivación para consumir alimentos apetecibles; tanto los hombres como las mujeres con puntuaciones altas de PFS dirigen su atención visual hacia los alimentos apetecibles. La neuroimagen funcional en estas personas ha demostrado la activación de áreas de procesamiento en la corteza visual cuando se exponen a imágenes o descripciones de alimentos apetecibles. Por el contrario, aquellos con puntuaciones bajas de PFS no tienen la misma activación de los circuitos neuronales que conectan las regiones asociadas con el hambre, el ansia y el comportamiento de búsqueda de alimentos.

En segundo lugar, las personas con puntuaciones altas de PFS no necesariamente consumen más alimentos apetecibles, a pesar de la motivación para hacerlo. La evidencia sugiere que el hambre hedónica por sí sola no es suficiente para predecir la ingesta de alimentos, pero podría favorecer el consumo excesivo si coexiste con otras características individuales, como un mal control de los impulsos. Por lo tanto, es probable que el hambre hedónica solo esté asociada débilmente o de manera inconsistente con la ingesta de alimentos. En consecuencia, el tercer dominio, el índice de masa corporal (IMC), tampoco está sustancialmente relacionado con el hambre hedónica. Una explicación es que en una sociedad de abundancia y exposición constante a alimentos apetecibles, las personas piensan en alimentos deliciosos y los anhelan, independientemente de su IMC. Sin embargo, un estudio de pérdida de peso de 2021 sugiere que, al menos en un subgrupo de personas, una reducción del hambre hedónica se asocia con un IMC más bajo a los 12 meses. Finalmente, el hambre hedónica medida por la puntuación PFS parece estar relacionada con los trastornos alimentarios. Estudios limitados sugieren que existe un vínculo entre el hambre hedónica y un impulso alimentario descontrolado y que el grado de hambre hedónica está asociado con la magnitud del impulso alimentario.

Mientras que el hambre homeostática es un instinto de supervivencia simple que se desencadena por un único estímulo (privación calórica aguda), el hambre hedónica es multifactorial y extremadamente compleja, e involucra el aprendizaje, la cognición y la memoria. Por lo tanto, el hambre hedónica es muy difícil de abordar a nivel poblacional, pero debe abordarse con el uso de estrategias individualizadas basadas en el factor (o factores) en juego en cada persona determinada.

Hambre impulsada por la microbiota

La microbiota intestinal son simbioses que brindan al huésped protección contra patógenos y contribuyen a la programación del sistema inmunológico y al control de funciones metabólicas clave, incluido el metabolismo energético. Además, la microbiota proporciona energía al huésped a través de la liberación de enzimas y metabolitos tróficos (p. ej., ácidos grasos de cadena corta). Dado que el hambre depende en gran medida de la comunicación bidireccional intestino-cerebro, la microbiota intestinal también influye en los circuitos del hambre del huésped. Se han dilucidado varios mecanismos que involucran vías sistémicas y nerviosas, ya sea afectando indirectamente el hambre a través de hormonas o produciendo metabolitos que afectan directamente al hambre. La mayor parte de las investigaciones en esta área son descriptivas, involucran modelos animales o se basan en estudios clínicos transversales con muestras pequeñas. Los ensayos clínicos dirigidos a modular la microbiota intestinal para reducir el hambre como un medio para controlar el peso han generado datos contradictorios. Por lo tanto, el papel exacto de la microbiota en la influencia del hambre en el huésped humano requiere una mayor aclaración.

Efectos microbióticos sobre las hormonas humanas que controlan el hambre

Los microorganismos son capaces de influir en la liberación de hormonas que controlan el hambre (por ejemplo, grelina, leptina e insulina) producidas por el intestino, el tejido adiposo y el páncreas. La disminución de la diversidad de la microbiota (un signo de disbiosis) se ha asociado con mayores concentraciones séricas de leptina tanto en personas delgadas como obesas. En personas obesas, el aumento de la permeabilidad intestinal puede facilitar el paso de los componentes de la microbiota desde el lumen intestinal al tejido adiposo del huésped, alterando el metabolismo energético a través de la inhibición de la señalización de la leptina y dando como resultado disglucemia y, en algunos casos, diabetes mellitus tipo 2. Los prebióticos de la microbiota intestinal, incluida la inulina y la oligofructosa, parecen inhibir el hambre al aumentar la síntesis de GLP-1 y PYY mientras que inhiben

concomitantemente la producción de grelina tanto en adultos delgados como obesos. Sin embargo, en estudios que involucraron a niños con obesidad, la suplementación de inulina enriquecida con oligofructosa condujo a una disminución de la ingesta de alimentos, que se asoció con un aumento posterior de las concentraciones de grelina, pero no afectó a las vías de GLP-1, PYY o insulina. Al igual que la leptina y la grelina, la insulina puede modificar el hambre al afectar a las neuronas AgRP y puede verse influenciada por la microbiota intestinal. De hecho, la diversidad reducida de bacterias intestinales se ha asociado con una mayor resistencia a la insulina. Además, en un estudio que incluyó ratones obesos, los probióticos alteraron la composición microbiana intestinal e inhibieron el hambre al disminuir la resistencia a la insulina e inhibir la expresión del neuropéptido Y. Los resultados inconsistentes entre los estudios que incluyeron adultos y aquellos que incluyeron niños pueden deberse a diferencias relacionadas con la edad, pero lo más probable es que se deban a diferencias en el diseño e interpretación del estudio.

Metabolitos derivados de la microbiota que controlan el hambre

Los metabolitos derivados de la microbiota (postbióticos) son mediadores de señalización clave del eje microbiota-intestino-cerebro y contribuyen al hambre. Los ácidos grasos de cadena corta, incluidos el butirato, el propionato y el acetato, son los productos biológicos de la fermentación bacteriana de polisacáridos poco digestibles (p. ej., fibras). Después de unirse al receptor de ácidos grasos libres y al receptor acoplado a proteína G en los islotes pancreáticos, los ácidos grasos de cadena corta son capaces de estimular el hambre homeostática al favorecer la señalización relacionada con la grelina e inhibir la secreción de insulina. Sin embargo, también hay evidencia de que los ácidos grasos de cadena corta pueden suprimir el hambre al unirse al receptor de ácidos grasos libres y al receptor acoplado a proteína G, lo que puede conducir a la liberación de GLP-1, PYY, insulina y leptina. Además de estimular el hambre homeostática, los ácidos grasos de cadena corta (y específicamente, el propionato colónico) pueden reducir el hambre hedónica a través de la inhibición de los circuitos de recompensa del SNC. Finalmente, el acetato producido por las bacterias colónicas puede cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir directamente las neuronas AgRP en el hipotálamo.

El succinato es otro producto biológico de las bacterias colónicas que puede afectar la homeostasis energética del huésped a través del control del hambre. Un estudio mostró que las personas con obesidad tienen mayores niveles de succinato circulante, y las intervenciones dietéticas para la pérdida de peso en dichas personas están asociadas con cambios en la composición de la microbiota y concentraciones reducidas de succinato circulante. Sin embargo, los experimentos en modelos animales han arrojado resultados inconsistentes.

El indol, otro metabolito derivado de la microbiota, puede suprimir el hambre al estimular la liberación de GLP-1. Además, un estudio mostró que el indol estimula la producción de triptófano, que a su vez provoca la liberación de 5-hidroxitriptamina de las células enteroendocrinas. Múltiples estudios han demostrado que la 5-hidroxitriptamina juega un papel fundamental en la supresión del hambre al mejorar la sensibilidad a la insulina y afectar a las neuronas AgRP.

La microbiota intestinal también produce GABA a partir del glutamato dietético. El GABA es una de las moléculas clave que median la comunicación intestino-cerebro, incluido el control del hambre a través de la activación de las neuronas AgRP. Las personas con obesidad tienen una abundancia reducida de microorganismos intestinales que fermentan glutamato, con un aumento correspondiente en los niveles de glutamato circulante, hallazgos que corroboran el papel del glutamato en el equilibrio energético que se ha demostrado en modelos animales.

Peptidomiméticos derivados de la microbiota para el control del hambre

Varios estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede producir proteínas (clasificadas como peptidomiméticos) que imitan la estructura y la función de las proteínas que controlan el hambre, como el PYY, la grelina y la leptina. Uno de los mejores ejemplos de un peptidomimético bacteriano es la peptidasa caseinólítica B (ClpB), producida por *Escherichia coli*, que tiene un efecto similar al de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), un supresor del hambre producido por el huésped humano. Específicamente, los modelos animales *in vivo* han demostrado que, al igual

que la α -MSH, la ClpB aumenta los niveles séricos de GLP-1 y PYY y activa las neuronas hipotalámicas que suprimen el hambre. Estos datos sugieren que la microbiota intestinal también puede suprimir el hambre a través de peptidomiméticos específicos.

Control genético del hambre

Aunque el efecto de los factores socioeconómicos, psicológicos y culturales en la conducta alimentaria es claro, el papel de la genética en la influencia de la preferencia alimentaria, el gusto y la calidad y cantidad de la ingesta de alimentos parece ser menos claro. No obstante, hay varios ejemplos de trastornos monogénicos raros que causan hiperfagia y obesidad. El síndrome de Prader-Willi, una afección genética asociada con la delección de la región 11-13q del cromosoma 15, es el ejemplo prototípico de un trastorno genético que puede causar hambre insaciable y el desarrollo de obesidad severa durante la infancia. Los niños con el síndrome de Prader-Willi tienen complicaciones de obesidad severa, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca, y rara vez sobreviven más allá de los 25 a 30 años de edad. Las variantes genéticas con pérdida de función del gen de la leptina (*LEP*) en el cromosoma 7q31.3 o su receptor (*LEPR*) también conducen a una conducta alimentaria anormal, lo que resulta en una obesidad grave de aparición temprana. Estas raras formas de obesidad genética confirman el papel crucial de vías específicas en el control del hambre y la homeostasis. Sin embargo, las formas monogénicas de obesidad representan menos del 7% de los casos de obesidad infantil.

Consecuencias de los circuitos del hambre desregulados

Un corolario de la red compleja y redundante que controla el hambre y la saciedad es que la desregulación de los circuitos puede conducir a trastornos alimentarios, que van desde comer poco (anorexia) hasta comer en exceso (hiperfagia, obesidad y trastornos metabólicos relacionados, como la diabetes mellitus tipo 2). El creciente interés en la neurobiología de estos trastornos se ve impulsado por su creciente efecto en la salud pública. La restricción inadecuada y severa de la ingesta de alimentos, que conduce a una peligrosa pérdida de peso y a una reprogramación metabólica, son las características distintivas de la anorexia nerviosa, una enfermedad que afecta a un gran número de pacientes, en particular niñas y mujeres jóvenes, en los países industrializados. Las conductas observadas en pacientes con anorexia nerviosa pueden conceptualizarse como una forma extrema de adaptación metabólica a la inanición. De hecho, para preservar las funciones biológicas que son fundamentales para la supervivencia (por ejemplo, la oxigenación cerebral y el suministro de sangre al corazón), existe una reprogramación central y periférica de la señalización endocrina y neurológica que controla el equilibrio energético, el ejercicio físico, la biología reproductiva, el metabolismo óseo y la conducta alimentaria. Paradójicamente, los niveles de grelina están aumentados en pacientes con anorexia nerviosa, lo que sugiere que la restricción crónica de alimentos conduce a intentos compensatorios de estimular el hambre. Se desconoce por qué esta adaptación compensatoria adecuada no se traduce en un aumento del hambre, pero se ha propuesto una insensibilidad transitoria a la grelina y una reprogramación metabólica. Esta paradoja ha generado un gran interés y, en última instancia, podría conducir a objetivos para estrategias terapéuticas.

Además de la señalización periférica supuestamente aberrante, los pacientes con anorexia nerviosa tienen una función cerebral alterada, caracterizada por déficits en la secreción de dopamina y serotonina, que controlan la conducta alimentaria o las recompensas y el control de los impulsos o el neuroticismo, respectivamente. Además, los pacientes con anorexia nerviosa presentan una activación inapropiada del sistema corticolímbico, que controla el apetito y el miedo, y una actividad disminuida de los circuitos frontoestriales, que regulan los comportamientos habituales. El análisis del microbioma fecal y los perfiles metabólicos en pacientes con anorexia nerviosa ha revelado diferencias en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, en comparación con los controles sanos. Además, tanto los modelos animales como los estudios clínicos han sugerido que la disbiosis intestinal, al aumentar la permeabilidad intestinal, puede influir en el desarrollo de trastornos alimentarios relacionados con el tráfico excesivo de ClpB y lipopolisacárido desde el lumen intestinal hacia la circulación sistémica.

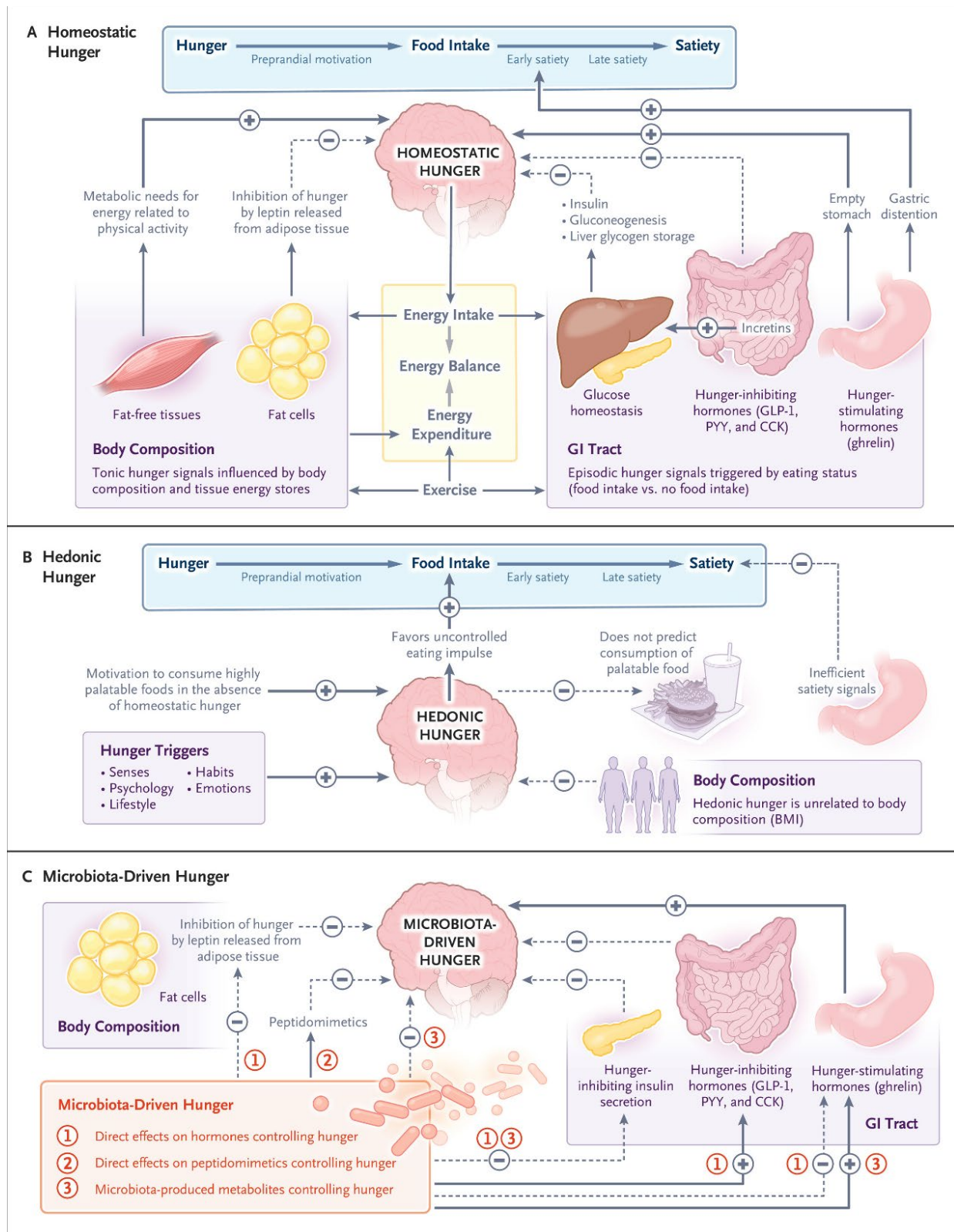
La ingesta excesiva de alimentos, como se ha comentado anteriormente, se está convirtiendo en un importante problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2022 una de

cada ocho personas en todo el mundo tenía obesidad y, durante los últimos 30 años, la prevalencia de la obesidad se ha duplicado entre los adultos y se ha cuadruplicado entre los adolescentes. Los datos de la población pediátrica son especialmente alarmantes: en todo el mundo, 37 millones de niños menores de 5 años y más de 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tienen sobrepeso o son obesos. Las personas obesas, independientemente de su edad, tienen un mayor riesgo de padecer muchas enfermedades y problemas de salud graves, como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, osteoartritis, problemas psicológicos (por ejemplo, ansiedad, depresión y los efectos del acoso y el estigma) y baja autoestima, en comparación con las personas con un peso saludable. Además, la obesidad y los problemas de salud asociados tienen un efecto económico sustancial en todo el mundo: se estima que la atención médica relacionada con la obesidad cuesta unos 173 000 millones de dólares anuales en los Estados Unidos. Hasta ahora, muchos programas de atención de la salud, nutrición, salud física, social, económica y educación no han logrado influir en las crecientes tasas de obesidad en todo el mundo. Sin embargo, nuevos descubrimientos en la neurobiología del hambre han llevado al desarrollo de posibles remedios farmacológicos para el problema. El ejemplo más destacado es el uso de agonistas del receptor GLP-1 en las últimas dos décadas, a partir de su aprobación inicial por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos en 2005. Se ha demostrado que los agonistas del receptor GLP-1 mejoran el control de la glucosa en sangre, reducen el riesgo de enfermedades cardíacas en pacientes con obesidad y ayudan a los pacientes con sobrepeso u obesidad a perder peso al suprimir el hambre.

Sin embargo, el uso cosmético de estos agentes por parte de celebridades, atletas y, lo más preocupante, adolescentes sin una indicación médica podría conducir a efectos adversos no deseados a largo plazo. Específicamente para la población pediátrica, se ha demostrado que los agonistas del receptor GLP-1 afectan negativamente el crecimiento y el desarrollo, ya que pueden causar un desequilibrio a largo plazo entre la ingesta y el gasto de energía, suprimir el apetito, tener efectos antihedónicos y causar fatiga. Estos cambios pueden traducirse en un equilibrio inadecuado entre la ingesta y el gasto de energía durante un período crítico del desarrollo en el que las calorías son necesarias no solo para las actividades diarias sino también para el crecimiento. Además, existen algunos informes sobre el uso indebido de los agonistas del receptor GLP-1 entre niños con trastornos alimentarios y entre adolescentes que participan en deportes competitivos con agrupaciones competitivas basadas en el peso corporal.

Implicaciones

En los últimos años, hemos adquirido un conocimiento sustancial sobre la fisiología del hambre, lo que abre la posibilidad de tratamientos personalizados, estrategias de salud basadas en la población e intervenciones preventivas. En los Estados Unidos, los gastos anuales incluyen \$ 800 mil millones en alimentos (30% de los cuales se desperdician), \$ 14 mil millones en publicidad de alimentos y \$ 456 millones en salud y fitness, lo que totaliza \$ 814.5 mil millones en costes de alimentos y relacionados con los alimentos. Además, el costo de los nuevos medicamentos para el control del peso, como los agonistas del receptor GLP-1, casi con toda seguridad aumentará aún más los gastos relacionados con la dieta. Según el Instituto Internacional de Investigación sobre Políticas Alimentarias, se necesitan 100 000 millones de dólares anuales para acabar con el hambre en el mundo, una octava parte de lo que se gasta en alimentos en los Estados Unidos. Los cambios de política para abordar el problema del hambre pueden resolver muchos problemas de salud relacionados con la nutrición y hacer que la producción de alimentos sea más sostenible y se distribuya de manera más equitativa, en beneficio tanto de los países industrializados como de los países en desarrollo.



Alessio Fasano. *The Physiology of Hunger*. Published January 22, 2025. *N Engl J Med* 2025;392:372-381, VOL. 392 NO. 4, 2025.

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

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

Chen-Liaw, A., Aggarwala, V., Mogno, I. et al. Gut microbiota strain richness is species specific and affects engraftment. Nature 637, 422–429 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08242-x>



Miscelánea Médica

Síndrome de la persona rígida

El síndrome de la persona rígida (SPS) es el trastorno de hiperexcitabilidad neuronal autoinmune prototípico y más común. Se presenta con rigidez en las extremidades y los músculos axiales, marcha rígida con caídas incontroladas y espasmos musculares dolorosos episódicos desencadenados por ansiedad, fobias específicas a la tarea y respuestas de sobresalto, que en conjunto conducen a la discapacidad. La mayor conciencia del SPS entre los pacientes y los médicos ha creado inquietudes sobre el diagnóstico, el diagnóstico erróneo y el tratamiento. **Marinos C. Dalakas** aborda los desafíos diagnósticos en evolución en el síndrome de SPS y los trastornos superpuestos del espectro de anticuerpos de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), destacando el creciente número de sobrediagnósticos y centrándose en el progreso logrado en nuestra comprensión de la fisiopatología del síndrome de SPS, los anticuerpos contra la GAD y otros antígenos sinápticos inhibidores, y los fundamentos de la hiperexcitabilidad neuronal. Considera el papel de la inhibición GABAérgica o glicinérgica alterada en la corteza y en múltiples niveles en el neuroeje; la autoinmunidad subyacente y la participación de los anticuerpos GAD; los mecanismos inmunopatogénicos más allá de los anticuerpos, incluidos los desencadenantes ambientales; la susceptibilidad familiar e inmunogenética; y la posible citotoxicidad de las células T. Finalmente, se presenta la justificación mecanicista para las intervenciones terapéuticas específicas del objetivo junto con los enfoques terapéuticos disponibles, incluidos los potenciadores de los fármacos de señalización GABA y las inmunoterapias.

Puntos clave: El síndrome de la persona rígida (SPS) es la forma más común de trastorno del espectro de anticuerpos de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD); Otras enfermedades son la ataxia cerebelosa, la encefalitis y la epilepsia autoinmune. El síndrome de SPS se caracteriza por rigidez, espasmos musculares y fobias específicas a determinadas tareas; los títulos de anticuerpos GAD son esenciales para el diagnóstico y, si los títulos son bajos, se requiere la presencia de anticuerpos GAD en el líquido cefalorraquídeo. La rigidez y las fobias específicas a determinadas tareas se explican por una inhibición GABAérgica recíproca alterada, reducciones en los niveles cerebrales de GABA e hiperexcitabilidad cortical. Los anticuerpos GAD tienen algunos efectos sobre las neuronas GABAérgicas y la producción de GABA *in vitro* e *in vivo*, pero faltan pruebas convincentes de que los anticuerpos GAD sean patógenos. La síntesis intratecal de anticuerpos GAD ocurre en el síndrome de SPS, y las células B reactivas a GAD circulantes pueden diferenciarse en células productoras de anticuerpos en la sangre periférica y la médula ósea. Los enfoques terapéuticos para el SPS incluyen la inhibición GABAérgica dirigida con fármacos antiespasmódicos potenciadores del GABA, como el baclofeno, la gabapentina y el diazepam, seguidos de inmunoterapia, como la inmunoglobulina intravenosa o el rituximab. Se están desarrollando nuevas inmunoterapias.

Dalakas, M.C. Stiff-person syndrome and related disorders — diagnosis, mechanisms and therapies. Nat Rev Neurol 20, 587–601 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01012-3>

RANK impulsa la expansión epitelial intestinal estructurada durante el embarazo

Durante la reproducción, varias especies, como los insectos y todos los mamíferos, experimentan amplias adaptaciones fisiológicas y morfológicas para garantizar la salud y la supervivencia de la madre y el desarrollo óptimo de la descendencia. **Masahiro Onji, Verena Sigl, Thomas Lendl, Maria Novatchkova, Asier Ullate-Agote, Amanda Andersson-Rolf, Ivona Kozieradzki, Rubina Kogelgruber, Tsung-Pin Pai, Dominic Lichtscheidl y colegas** muestran que el epitelio intestinal se expande durante el embarazo y la lactancia en los mamíferos. Esta ampliación de la superficie intestinal da como resultado una nueva geometría de vellosidades expandidas. El activador del receptor del factor nuclear κ B (RANK, codificado por *TNFRSF11A*) y su ligando RANKL se identificaron como una vía molecular involucrada en esta expansión de las vellosidades del intestino delgado *in vivo* en ratones y en organoides intestinales de ratones y humanos. Desde el punto de vista mecanístico, RANK-RANKL protege a las células epiteliales intestinales de la muerte celular y controla el nicho de células madre intestinales a través de la señalización del receptor BMP, lo que da como resultado la elongación de las vellosidades y un aumento prominente de la superficie intestinal. Como

consecuencia transgeneracional, los bebés nacidos de ratones hembra que carecen de Rank en el epitelio intestinal muestran un peso reducido y desarrollan intolerancia a la glucosa después del estrés metabólico. Mientras que la remodelación del epitelio intestinal durante el embarazo/lactancia es reversible, la expresión constitutiva de una forma activa de RANK es suficiente para impulsar la expansión intestinal seguida de la pérdida de vellosidades y células madre, y previene la formación de tumores de células madre del intestino delgado impulsados por Apcmin. Estos datos identifican a RANK-RANKL como una vía que impulsa la expansión del epitelio intestinal durante el embarazo/lactancia, uno de los eventos de remodelación tisular más elusivos y fundamentales en la historia de vida y la evolución de los mamíferos.

Onji, M., Sigl, V., Lendl, T. et al. RANK drives structured intestinal epithelial expansion during pregnancy. Nature 637, 156–166 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08284-1>

La miostatina derivada del músculo es un importante impulsor endocrino de la síntesis de la hormona folículo estimulante

La miostatina, un miembro de la familia de las enzimas de crecimiento transformadoras, es una proteína mioquina conocida por regular la masa muscular. La hormona folículo estimulante (FSH) es una parte clave del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal conocida por regular la función gonadal. Anteriormente se pensaba que los miembros de la familia TGF β llamados activinas, que se producen en las gónadas, son impulsores clave de la síntesis de FSH, pero la literatura no era del todo consistente. **Ongaro et al** han descubierto que la miostatina desempeña un papel en la conducción de la expresión de FSH en ratones y ratas independientemente de las activinas. Es importante saber si la vía es la misma para los humanos, dados los esfuerzos actuales por aplicar inhibidores de la miostatina para el tratamiento de trastornos de desgaste muscular.

La miostatina regula la masa muscular en una variedad de especies, incluidos los humanos. Luisina Ongaro y colegas informan sobre el papel funcional de la miostatina como hormona endocrina que promueve directamente la síntesis de la hormona folículo estimulante (FSH) en la hipófisis y, por lo tanto, la función ovárica en ratones. Anteriormente, este papel estimulante de la FSH se atribuía a otros miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β , las activinas. Estos resultados desafían el papel homónimo de la activina en la síntesis de FSH y establecen un eje endocrino inesperado entre el músculo esquelético y la glándula pituitaria. Estos datos también sugieren que los esfuerzos por antagonizar la miostatina para aumentar la masa muscular pueden tener consecuencias no deseadas sobre la fertilidad.

Luisina Ongaro et al. Muscle-derived myostatin is a major endocrine driver of follicle-stimulating hormone synthesis. Science, 16 Jan 2025, Vol 387, Issue 6731, pp. 329–336 DOI: [10.1126/science.adi4736](https://doi.org/10.1126/science.adi4736).

La expresión monoalélica puede regular la penetrancia de los errores congénitos de la inmunidad

Los errores congénitos de la inmunidad (IEI) son trastornos genéticos que subyacen a la susceptibilidad a las infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, alergia y/o neoplasias. La penetrancia incompleta es común entre las IEI a pesar de su base monogénica. **O'Jay Stewart, Conor Gruber, Haley E. Randolph, Roosheel Patel, Meredith Ramba, Enrica Calzoni, Lei Haley Huang, Jay Levy, Sofija Buta, Angelica Lee, Christos Sazeides, Zoe Prue, David P. Hoytema van Konijnenburg y colegas** investigaron la contribución de la expresión monoalélica aleatoria autosómica (aRMAE), un compromiso somático con la expresión de un alelo, a la variabilidad fenotípica. Utilizando un sistema de células T primarias clonales para evaluar el estado de aRMAE de los genes en individuos sanos, encontraron que el 4.30% de los genes IEI y el 5.20% de todos los genes experimentan aRMAE. La alteración de H3K27me3 y la metilación del ADN altera el compromiso de expresión de alelos. En apoyo de dos mecanismos propuestos para la regulación de aRMAE, analizaron células mononucleares de sangre periférica de individuos con IEI con lesiones genéticas compartidas pero fenotipos clínicos discordantes para aRMAE. Entre dos parientes que eran heterocigotos para una

mutación en *PLCG2* (delEx19), un fenotipo de deficiencia de anticuerpos corresponde a la expresión selectiva del alelo mutante en las células B. Por el contrario, entre los parientes que eran heterocigotos para una mutación en *JAK1* (c.2099G>A; p .S700N), las células T portadoras no afectadas expresaron predominantemente el alelo *JAK1* de tipo salvaje, mientras que las células T portadoras afectadas exhibieron expresión bialélica. También se documentó un sesgo de expresión alélica en miembros de la familia fenotípicamente discordantes con mutaciones en *STAT1* y *CARD11*. Este estudio destaca la importancia de considerar tanto el genotipo como el “transcriptotipo” en los análisis de la penetrancia y expresividad de los trastornos monogénicos.

Stewart, O., Gruber, C., Randolph, H.E. et al. *Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08346-4>

Péptidos endógenos protegen el privilegio inmunológico del sistema nervioso central

A pesar de la presencia de barreras anatómicas estratégicamente ubicadas diseñadas para proteger el sistema nervioso central (SNC), este no está completamente aislado del sistema inmunológico. De hecho, permanece físicamente conectado al sistema inmunológico periférico y puede ser influenciado por él. La forma en que el SNC mantiene esa capacidad de respuesta y, al mismo tiempo, mantiene un estado inmunológico único sigue siendo una pregunta pendiente. **Min Woo Kim, Wenqing Gao, Cheryl F. Lichti, Xingxing Gu, Taitea Dykstra, Jay Cao, Igor Smirnov y colegas**, al buscar señales moleculares que se derivan del SNC y permiten su comunicación directa con el sistema inmunológico, identificaron un repertorio endógeno de péptidos propios reguladores derivados del SNC que se presentan en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) en el SNC y en sus bordes. Durante la homeostasis, se encontró que estos péptidos propios reguladores estaban unidos a moléculas MHC-II a lo largo de la ruta de drenaje linfático desde el cerebro hasta las meninges circundantes y los ganglios linfáticos cervicales que lo drenan. Sin embargo, en la enfermedad neuroinflamatoria, la presentación de péptidos propios reguladores disminuyó. Después de aumentar la presentación de estos péptidos propios reguladores, se expandió una población de células T CD4⁺ supresoras, que controlan la autoinmunidad del SNC de una manera dependiente de CTLA-4 y TGFβ. Los péptidos propios reguladores derivados del SNC pueden ser la clave molecular para garantizar un diálogo continuo entre el SNC y el sistema inmunológico, al tiempo que se equilibra la autorreactividad manifiesta. Esto arroja luz sobre cómo pensamos conceptualmente y abordamos terapéuticamente las enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas.

Kim, M.W., Gao, W., Lichti, C.F. et al. *Endogenous self-peptides guard immune privilege of the central nervous system*. *Nature* 637, 176–183 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08279-y>

Apendicectomía versus antibióticos para la apendicitis aguda no complicada en niños

En la literatura, cada vez hay más apoyo al tratamiento de la apendicitis no complicada con tratamiento no quirúrgico en lugar de cirugía. **Shawn D St Peter, Janelle R Noel-MacDonnell, Nigel J Hall, Simon Eaton, Janne S Suominen, Tomas Wester y colegas** investigaron si el tratamiento de la apendicitis no complicada con antibióticos en niños es inferior a la apendicectomía comparando las tasas de fracaso de los dos tratamientos.

En este ensayo pragmático, multicéntrico, de grupos paralelos, no enmascarado, aleatorizado y de no inferioridad, se reclutaron niños de 5 a 16 años con sospecha de apendicitis no perforada (basada en el diagnóstico clínico con o sin diagnóstico radiológico) de 11 hospitales infantiles en Canadá, Estados Unidos, Finlandia, Suecia y Singapur. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al grupo de antibióticos o al grupo de apendicectomía con una herramienta de aleatorización estratificada en línea, con estratificación por sexo, institución y duración de los síntomas (≥48 h vs. <48 h). El resultado primario fue el fracaso del tratamiento dentro de 1 año de la asignación aleatoria. En el grupo de antibióticos, el fracaso se definió como la extirpación del apéndice, y en el grupo de apendicectomía,

el fracaso se definió como un apéndice normal basado en la patología. En ambos grupos, el fracaso también se definió como procedimientos adicionales relacionados con la apendicitis que requerían anestesia general. Se realizó un análisis intermedio para determinar si se debía declarar la inferioridad en el punto medio. Se utilizó un diseño de no inferioridad con un margen del 20%. Todos los resultados se evaluaron en participantes con datos de seguimiento de 12 meses. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT02687464).

Entre el 20 de enero de 2016 y el 3 de diciembre de 2021, se inscribieron 936 pacientes y se asignaron aleatoriamente a apendicectomía (n = 459) o antibióticos (n = 477). A los 12 meses de seguimiento, los datos de resultados primarios estaban disponibles para 846 (90%) pacientes. El fracaso del tratamiento ocurrió en 153 (34%) de 452 pacientes en el grupo de antibióticos, en comparación con 28 (7%) de 394 en el grupo de apendicectomía (diferencia 26.7%, IC del 90% 22.4–30.9). Todos los pacientes menos uno que cumplieron con la definición de fracaso del tratamiento con apendicectomía fueron aquellos con apendicectomías negativas. De los pacientes que se sometieron a apendicectomía en el grupo de antibióticos, 13 (8%) tenían una patología normal. No hubo muertes ni eventos adversos graves en ninguno de los grupos. El riesgo relativo de tener un evento adverso leve a moderado en el grupo de antibióticos en comparación con el grupo de apendicectomía fue de 4.3 (IC del 95%: 2.1–8.7; $p < 0.0001$).

Según las tasas de fracaso acumuladas y un margen de no inferioridad del 20%, el tratamiento con antibióticos de la apendicitis no perforada fue inferior a la apendicectomía.

St Peter, Shawn D et al. Appendectomy versus antibiotics for acute uncomplicated appendicitis in children: an open-label, international, multicentre, randomised, non-inferiority trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10474, 233 – 240, 2025.

Dazukibart en dermatomiositis

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmune crónica con erupciones cutáneas distintivas y debilidad muscular, y la fisiopatología se caracteriza por la desregulación del interferón tipo I (IFN). **David Fiorentino, Aaron R Mangold, Victoria P Werth, Lisa Christopher-Stine, Alisa Femia, Myron Chu y colegas** evaluaron la eficacia, la seguridad y la acción sobre el objetivo de dazukibart, un anticuerpo monoclonal neutralizante de IgG1 humanizado, potente y selectivo dirigido contra IFN β , en adultos con dermatomiositis moderada a grave.

Este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2 se llevó a cabo en 25 hospitales universitarios y centros ambulatorios en Alemania, Hungría, Polonia, España y los EE. UU. Se inscribieron adultos de 18 a 80 años con dermatomiositis predominante en la piel durante las etapas 1, 2 y 2a, y debían tener una puntuación de 14 o más en el índice de gravedad y área de la enfermedad de dermatomiositis cutánea-actividad (CDASI-A) y al menos un tratamiento sistémico fallido con el estándar de atención; mientras que aquellos con dermatomiositis predominantemente muscular se inscribieron en la etapa 3 y debían tener una afectación muscular moderada activa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente utilizando un sistema de tecnología de respuesta interactiva a dazukibart 600 mg o placebo en la etapa 1; dazukibart 600 mg, dazukibart 150 mg o placebo en la etapa 2; dazukibart 600 mg luego placebo, dazukibart 150 mg luego placebo, placebo luego dazukibart 600 mg, o placebo luego dazukibart 150 mg en la etapa 2a; y dazukibart 600 mg luego placebo o placebo luego dazukibart 600 mg en la etapa 3. Para la etapa 2a y la etapa 3, los tratamientos se cambiaron en la semana 12. Los pacientes, investigadores, evaluadores de resultados y financiadores fueron enmascarados a la asignación del tratamiento. Dazukibart y placebo se administraron por vía intravenosa el día 1 cada 4 semanas, hasta la semana 8 inclusive (etapas 1 y 2, y etapas 2a y 3 para pacientes que comenzaron con dazukibart), o en la semana 12 cada 4 semanas, hasta la semana 20 inclusive (etapas 2a y 3 para pacientes que comenzaron con placebo y cambiaron a dazukibart). El resultado primario para las cohortes con predominio de piel fue el cambio desde el inicio en la puntuación CDASI-A en la semana 12 evaluada en el conjunto de análisis completo (FAS; etapa 1) y el FAS de piel agrupado (etapas 1, 2 y 2a), y la seguridad en la cohorte con predominio de músculo. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03181893.

Entre el 23 de enero de 2018 y el 23 de febrero de 2022, se evaluó a 125 adultos y se excluyó a 50. Se asignó y trató aleatoriamente a 75 pacientes (15 a dazukibart 150 mg, 37 a dazukibart 600 mg y 23 a placebo). La mayoría de los pacientes eran mujeres (53 [93%] de 57 en la cohorte con predominio de piel frente a 13 [72%] de 18 en la cohorte con predominio de músculo y cuatro [7%] frente a cinco [28%] eran hombres). En la FAS en estadio 1 en la semana 12, el cambio medio desde el inicio en CDASI-A para dazukibart 600 mg fue de -18.8 (IC del 90%: -21.8 a -15.8; diferencia ajustada por placebo: -14.8 [-20.3 a -9.4]; $p < 0.0001$). En la FAS cutánea agrupada en la semana 12, el cambio medio desde el valor inicial en CDASI-A para el grupo de dazukibart 600 mg fue de -19.2 (-21.5 a -16.8; diferencia ajustada por placebo de -16.3 [-20.4 a -12.1]; $p < 0.0001$), mientras que el grupo de dazukibart 150 mg fue de -16.6 (-19.8 a -13.4; diferencia ajustada por placebo de -13.7 [-18.3 a -9.0]; $p < 0.0001$). Se produjeron eventos adversos emergentes del tratamiento en 12 (80%) de 15 pacientes en el grupo de dazukibart 150 mg frente a 30 (81%) de 37 en el grupo de dazukibart 600 mg frente a 18 (78%) de 23 en el grupo placebo, siendo los más comunes infecciones e infestaciones (dos [13%] frente a 12 [32%] frente a siete [30%]). Cuatro (11%) pacientes en el grupo de dazukibart 150 mg y uno (4%) en el grupo placebo informaron eventos adversos graves. Un paciente en estadio 3 recibió dazukibart 600 mg y luego placebo y murió durante el seguimiento debido a linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos.

Dazukibart resultó en una reducción pronunciada en la actividad de la enfermedad y en general fue bien tolerado, lo que respalda la inhibición de IFN β como una estrategia terapéutica muy prometedora en adultos con dermatomiositis.

Financiación: Pfizer.

Fiorentino, David et al. Efficacy, safety, and target engagement of dazukibart, an IFN β specific monoclonal antibody, in adults with dermatomyositis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10473, 137 – 146, 2025.

Guselkumab en colitis ulcerosa activa

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 de forma potente la interleucina-23 y puede unirse a CD64. **David T Rubin, Jessica R Allegretti, Julián Panés, Nicole Shipitofsky, Shadi S Yarandi, Kuan-Hsiang Gary Huang y colegas** evaluaron 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 de QUASAR) incluyeron adultos aleatorizados y tratados con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación inicial de Mayo modificada de 5 a 9 en la inducción) 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 en 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 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 a 568 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con guselkumab y que 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 (retirada del tratamiento con guselkumab 190 [33%] pacientes). Una

proporción significativamente mayor de pacientes tratados con guselkumab administrado por vía intravenosa presentó 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 de tratamiento ajustada 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, y 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 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.

Rubin, David et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. The Lancet, Volume 405, Issue 10472, 33 – 49, 2025.

Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos recomendados por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) en Inglaterra durante 2000-20

Los sistemas de salud experimentan difíciles disyuntivas a la hora de pagar por nuevos medicamentos. En Inglaterra, las recomendaciones de financiación del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) para nuevos medicamentos pueden generar beneficios para la salud, pero inevitablemente resultan en una pérdida de salud, ya que los fondos no se pueden utilizar para tratamientos y servicios alternativos. **Huseyin Naci, Peter Murphy, Beth Woods, James Lomas, Jinru Wei, e Irene Papanicolas** evaluaron el impacto en la salud de la población de las recomendaciones del NICE para nuevos medicamentos durante el período 2000-20.

Para este análisis retrospectivo, identificaron las valoraciones tecnológicas de nuevos medicamentos en Inglaterra publicadas en la base de datos de valoraciones disponible públicamente del NICE entre 2000 y 2020. Excluyeron los productos con valoraciones finalizadas, no recomendados o retirados posteriormente del mercado y excluyeron las valoraciones en programas centrados en dispositivos médicos, diagnósticos o procedimientos intervencionistas. Incluyeron medicamentos que se sometieron a la evaluación del NICE dentro de los 5 años posteriores a la aprobación regulatoria inicial. Recopilaron datos sobre el nombre del medicamento, la indicación evaluada y las características específicas tanto del medicamento como de su evaluación. Observaron la relación calidad-precio que ofrecen los nuevos medicamentos, expresada como la relación coste-efectividad incremental (ICER), y los datos sobre los beneficios para la salud, expresados como años de vida ajustados por calidad (QALY). Estimaron el número de pacientes que reciben nuevos medicamentos recomendados por NICE utilizando datos patentados sobre los volúmenes totales de nuevos medicamentos vendidos en Inglaterra entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2020. Calcularon el efecto neto sobre la salud de cada evaluación utilizando la diferencia entre las ganancias de QALY incrementales de la implementación del nuevo medicamento dentro del Servicio Nacional de Salud (NHS) y los QALY estimados que podrían obtenerse hipotéticamente reasignando los mismos fondos a otros servicios o tratamientos del NHS. Obtuvieron los QALY perdidos dividiendo el costo incremental del nuevo medicamento por el costo de oportunidad para la salud del gasto del NHS.

NICE evaluó 332 productos farmacéuticos únicos entre 2000 y 2020; 276 (83%) tuvieron recomendaciones positivas. De estos 276, 207 (75%) tuvieron una evaluación del NICE dentro de los 5 años posteriores a la aprobación regulatoria. Se incluyeron 183 (88%) de 207 medicamentos en este análisis, después de excluir los medicamentos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. La ganancia media de AVAC en las 339 evaluaciones fue de 0.49 (RIC 0.15–1.13), equivalente a medio año adicional en plena salud. La mediana de ICER para recomendar nuevos fármacos aumentó de £21 545 (RIC 14 175–26 173) por AVAC ganado para 14 evaluaciones publicadas entre 2000 y 2004 a £28 555 (19 556–33 712) para 165 evaluaciones publicadas entre 2015 y 2020 ($p=0.014$). La mediana de ICER varió según el área terapéutica, desde £6478 (3526–12 912) para 12 evaluaciones de fármacos antiinfecciosos hasta £30 000 (22 395–45 870) para 144 evaluaciones de fármacos oncológicos ($p<0.0001$). Los nuevos medicamentos generaron aproximadamente 3.75 millones de AVAC adicionales en 19.82 millones de pacientes que recibieron los nuevos medicamentos recomendados por el NICE. El uso de nuevos medicamentos resultó en un costo adicional estimado para el NHS de £75,1 mil millones. Si los recursos asignados a los nuevos medicamentos se hubieran gastado en los servicios existentes en el NHS, se estima que se podrían haber generado 5.00 millones de AVAC adicionales durante el período 2000–20. En general, el impacto acumulado en la salud de la población de los medicamentos recomendados por el NICE fue negativo, con una pérdida neta de aproximadamente 1.25 millones de AVAC.

Durante el período 2000–20, la cobertura del NHS de nuevos medicamentos desplazó más salud de la población de la que generó. Estos resultados resaltan las compensaciones inherentes entre las personas que se benefician directamente de los nuevos medicamentos y las que renuncian a la salud debido a la reasignación de recursos hacia nuevos medicamentos.

Financiación: The Commonwealth Fund.

Naci, Huseyin et al. Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis. The Lancet, Volume 405, Issue 10472, 50 – 60, 2025.

Neuromielitis óptica

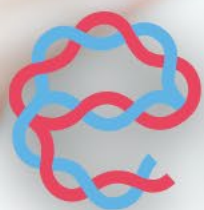
El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMO) (NMOSD) es una enfermedad inflamatoria recurrente del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la presencia de autoanticuerpos (IgG de AQP4) contra la acuaporina 4 (AQP4) sérica y manifestaciones clínicas fundamentales como neuritis óptica, mielitis y síndromes cerebrales o del tronco encefálico. Algunas personas presentan características clínicas de NMOSD pero dan negativo en la prueba de AQP4-IgG, y ahora se reconoce que un subconjunto de estos individuos tiene autoanticuerpos séricos contra la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG), una afección denominada enfermedad asociada a anticuerpos MOG (MOGAD). Por lo tanto, el concepto de NMOSD está cambiando, y está surgiendo un espectro de enfermedades que incluye NMOSD seropositivo a AQP4-IgG, MOGAD y NMOSD doblemente seronegativo. MOGAD comparte características con NMOSD, incluida la neuritis óptica y la mielitis, pero tiene una fisiopatología, perfiles clínicos, hallazgos de neuroimagen (incluida la encefalomiелitis diseminada aguda y/o la encefalitis cortical) y biomarcadores distintos. El NMOSD seronegativo a AQP4-IgG parece ser una afección heterogénea y requiere más estudios. MOGAD puede manifestarse como una enfermedad monofásica o recurrente, mientras que el NMOSD suele ser recurrente. **Akiyuki Uzawa, Frederike Cosima Oertel, Masahiro Mori, Friedemann Paul y Satoshi Kuwabara** resumen la historia y los conceptos actuales de NMOSD y MOGAD, comparando la epidemiología, las características clínicas, las imágenes neurológicas, la patología y la inmunología. Además, analizan nuevas terapias con anticuerpos monoclonales para NMOSD seropositivo a AQP4-IgG que se dirigen a los receptores del complemento, las células B o IL-6, que podrían aplicarse a MOGAD en un futuro cercano.

Uzawa, A., Oertel, F.C., Mori, M. et al. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. Nat Rev Neurol 20, 602–619 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01014-1>

Genómica de la degeneración macular relacionada con la edad en diferentes ascendencias

Para reducir eficazmente la pérdida de visión debido a la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) a escala global, es necesario conocer su arquitectura genética en diversas poblaciones. Un elemento crítico, los perfiles de riesgo de DMRE en ascendencia africana e hispana/latina, sigue siendo en gran medida desconocido. **Bryan R. Gorman, Georgios Voloudakis, Robert P. Igo Jr., Tyler Kinzy, Christopher W. Halladay, Tim B. Bigdeli, Biao Zeng, Sanan Venkatesh, Jessica N. Cooke Bailey, Dana C. Crawford y colegas** combinaron datos del Programa *Million Veteran* con otras cinco cohortes para realizar el primer estudio de asociación de todo el genoma de DMRE en múltiples ascendencias y descubrieron 63 *loci* (30 nuevos). Observaron una marcada heterogeneidad entre ascendencias en los principales *loci* de riesgo, especialmente en poblaciones de ascendencia africana que demuestran una señal primaria en un haplotipo de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y un riesgo reducido en los *loci* establecidos CFH y ARMS2/HTRA1. Al analizar la ascendencia local en individuos mezclados, encontraron tamaños de efecto marginal significativamente más pequeños para los alelos de riesgo CFH en los haplotipos de ascendencia africana. La ampliación de los esfuerzos para incluir poblaciones ancestralmente distintas ayudó a descubrir genes y vías que aumentan el riesgo de manera dependiente de la ascendencia y son objetivos potenciales para terapias correctivas.

Gorman, B.R., Voloudakis, G., Igo, R.P. et al. Genome-wide association analyses identify distinct genetic architectures for age-related macular degeneration across ancestries. Nat Genet 56, 2659–2671 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01764-0>



eurospes
health



Aging

Dietas para promover un envejecimiento cerebral saludable

La dieta es un factor de estilo de vida modificable con un papel comprobado en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares que también podría desempeñar un papel importante en la salud cognitiva. La evidencia de estudios observacionales ha vinculado ciertos patrones dietéticos saludables con beneficios cognitivos. Sin embargo, los ensayos clínicos de intervenciones dietéticas han demostrado efectos nulos o, en el mejor de los casos, pequeños en los resultados cognitivos. **Sokratis Charisis, Mary Yannakoulia y Nikolaos Scarmeas** resumen la evidencia actualmente disponible de la epidemiología observacional y los ensayos clínicos con respecto al papel potencial de la dieta en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia. Analizan además las posibles limitaciones metodológicas que podrían haber obstaculizado la capacidad de los ensayos de intervención dietética anteriores para capturar posibles efectos neuroprotectores. Teniendo en cuenta la abrumadora y continua expansión de la carga social, económica y sanitaria de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la investigación nutricional futura debe abordar los desafíos metodológicos del pasado para informar de manera precisa y confiable las pautas de práctica clínica y las políticas de salud pública. En este ámbito, los autores proporcionan una hoja de ruta para futuros ensayos de intervención dietética para la prevención de la demencia. Analizan diseños de estudios que involucran tanto intervenciones intensivas personalizadas (para evaluar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, establecer umbrales neuroprotectores y probar mecanismos biológicos hipotéticos y efectos sobre la salud cerebral y la cognición a través de medidas de biomarcadores sensibles y precisas) como intervenciones de salud pública pragmáticas a gran escala para estudiar los beneficios a nivel de población.

Charisis, S., Yannakoulia, M. & Scarmeas, N. Diets to promote healthy brain ageing. Nat Rev Neurol 21, 5–16 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01036-9>

Firmas transcriptómicas específicas de cada tipo de célula del cerebro en el envejecimiento saludable

El envejecimiento biológico puede definirse como una pérdida gradual de la homeostasis en varios aspectos de la función molecular y celular. Los cerebros de los mamíferos están compuestos por miles de tipos de células, que pueden ser diferencialmente susceptibles o resistentes al envejecimiento. **Kelly Jin, Zizhen Yao, Cindy T. J. van Velthoven, Eitan S. Kaplan, Katie Glattfelder, Samuel T. Barlow, Gabriella Boyer, Daniel Carey, Tamara Casper, Anish Bhaswanth Chakka y colegas** presentan un conjunto de datos completo de secuenciación de ARN de células individuales que contiene aproximadamente 1.2 millones de transcriptomas de células individuales de alta calidad de células cerebrales de ratones adultos jóvenes y viejos de ambos sexos, de regiones que abarcan el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. La agrupación de alta resolución de todas las células da como resultado 847 agrupaciones de células y revela al menos 14 agrupaciones sesgadas por la edad que son principalmente tipos gliales. En los niveles más amplios de subclase celular y supertipo, encontraron firmas de expresión génica asociadas a la edad y proporcionan una lista de 2449 genes únicos expresados diferencialmente (genes de edad-DE) para muchos tipos de células neuronales y no neuronales. Mientras que la mayoría de los genes de la edad-DE son exclusivos de tipos celulares específicos, los autores observaron firmas comunes con el envejecimiento en todos los tipos de células, incluida una disminución en la expresión de genes relacionados con la estructura y función neuronal en muchos tipos de neuronas, tipos principales de astrocitos y oligodendrocitos maduros, y un aumento en la expresión de genes relacionados con la función inmunológica, la presentación de antígenos, la inflamación y la motilidad celular en tipos de células inmunes y algunos tipos de células vasculares. Finalmente, observaron que algunos de los tipos de células que demuestran la mayor sensibilidad al envejecimiento se concentran alrededor del tercer ventrículo en el hipotálamo, incluidos los tanicitos, las células ependimarias y ciertos tipos de neuronas en el núcleo arqueado, el núcleo dorsomedial y el núcleo paraventricular que expresan genes canónicamente relacionados con la homeostasis energética. Muchos de estos tipos demuestran tanto una disminución en la función neuronal como un aumento en la respuesta inmunológica. Estos hallazgos sugieren que el tercer ventrículo en el hipotálamo puede ser un centro para el envejecimiento en el cerebro del ratón. En general, este estudio delinea sistemáticamente un panorama dinámico de cambios transcriptómicos específicos del tipo de célula en el cerebro asociados con el envejecimiento normal que servirá como base para la investigación de los cambios funcionales en el envejecimiento y la interacción del envejecimiento y la enfermedad.

Jin, K., Yao, Z., van Velthoven, C.T.J. et al. Brain-wide cell-type-specific transcriptomic signatures of healthy ageing in mice. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08350-8>

El envejecimiento limita la capacidad de las células madre y la tumorigénesis al reprogramar la homeostasis del hierro

El envejecimiento se asocia con una disminución en la cantidad y la aptitud de las células madre adultas. Se postula que la pérdida de pluripotencialidad asociada al envejecimiento suprime la tumorigénesis, pero esta hipótesis no se ha probado *in vivo*. **Xueqian Zhuang, Qing Wang, Simon Joost, Alexander Ferrena, David T. Humphreys, Zhuxuan Li, Melissa Blum, Klavdija Krause, Selena Ding, Yuna Landais, Yingqian Zhan, Yang Zhao y colegas** usaron modelos de ratón autóctonos fisiológicamente envejecidos modificados genéticamente y células primarias para demostrar que el envejecimiento suprime la iniciación y progresión del cáncer de pulmón al degradar la pluripotencialidad de la célula alveolar de origen. Este fenotipo está respaldado por la inducción asociada al envejecimiento del factor de transcripción NUPR1 y su diana descendente lipocalina-2 en la célula de origen en ratones y humanos, lo que conduce a una insuficiencia funcional de hierro en las células envejecidas. La inactivación genética del eje NUPR1-lipocalina-2 o la suplementación con hierro rescata la pluripotencialidad y promueve el potencial tumorigénico de las células alveolares envejecidas. Por el contrario, la inducción del eje NUPR1-lipocalina-2 es perjudicial para las células alveolares jóvenes a través de la inducción de ferroptosis. La hipometilación del ADN asociada al envejecimiento en sitios potenciadores específicos se asocia con una mayor expresión de *NUPR1*, que se recapitula en células alveolares jóvenes a través de la inhibición de la metilación del ADN. Los autores descubrieron que el envejecimiento impulsa la insuficiencia funcional de hierro que conduce a la pérdida de la capacidad de las células madre y la tumorigénesis, pero promueve la resistencia a la ferroptosis. Estos hallazgos tienen implicaciones para la modulación terapéutica de la homeostasis celular del hierro en la medicina regenerativa y en la prevención del cáncer. Además, estos hallazgos son consistentes con un modelo según el cual la mayoría de los cánceres humanos se inician a una edad temprana, lo que resalta la importancia de dirigir los esfuerzos de prevención del cáncer hacia los individuos jóvenes.

Zhuang, X., Wang, Q., Joost, S. et al. Ageing limits stemness and tumorigenesis by reprogramming iron homeostasis. Nature 637, 184–194 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08285-0>

Dinámica de la población celular en el envejecimiento de los mamíferos

El envejecimiento es un proceso complejo que produce cambios funcionales en los tejidos y tipos de células. Estos cambios están empezando a documentarse a lo largo de la vida de los organismos mediante la secuenciación de ARN de un solo núcleo. **Zehao Zhang, Chloe Schaefer, Weirong Jiang, Ziyu Lu, Jasper Lee, Andras Sziraki, Abdulraouf Abdulraouf, Brittney Wick, Maximilian Haeussler, Junyue Cao y colegas** generaron atlas celulares en múltiples puntos temporales tanto en una cepa de ratón de uso común como en dos cepas inmunodeficientes y sus contrapartes de tipo salvaje, catalogando los cambios en las células, poblaciones y cambios de expresión dentro de los tipos celulares a lo largo de estos puntos temporales. Al investigar el papel de un complemento inmunológico disminuido, los autores descubrieron que ciertas poblaciones epiteliales intestinales aumentaron en ausencia de estos linfocitos adultos. Este estudio proporciona un recurso para los investigadores que estudian el envejecimiento, en particular en el contexto de la inmunodeficiencia.

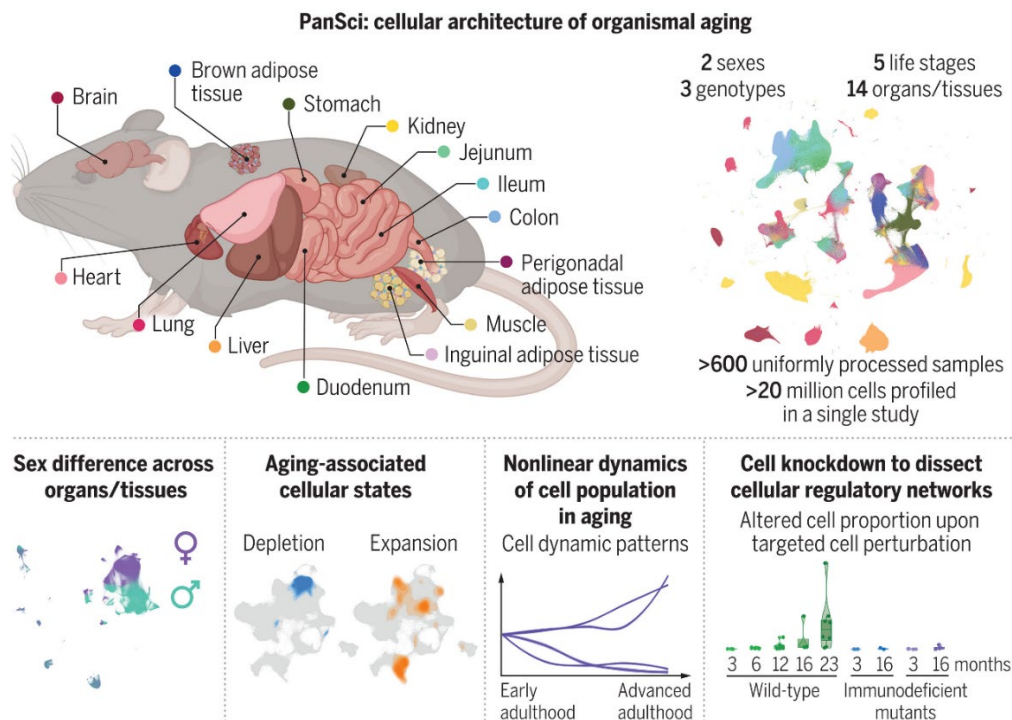
A medida que envejecemos, ciertos tipos de células dentro del diverso paisaje celular de varios órganos experimentan cambios sustanciales. Estas alteraciones no solo afectan la función general del organismo, sino que también desempeñan un papel crítico en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. Catalogar estos tipos de células vulnerables es esencial para comprender la base celular de las patologías relacionadas con el envejecimiento y para identificar posibles intervenciones. Sin embargo, la heterogeneidad inherente y las proporciones variables de células dentro de cada órgano dificultan la identificación de tipos de células raras pero cruciales asociadas al envejecimiento. Aunque los estudios genómicos de células individuales han examinado el efecto del envejecimiento en varios órganos, los estudios convencionales enfrentan desafíos como el desequilibrio sexual, la representación celular, muestreo sesgado por edad y cobertura celular limitada. Estas limitaciones impiden una disección integral y sistemática del proceso de envejecimiento a nivel celular.

Para establecer una caracterización celular panorámica del envejecimiento de los organismos en mamíferos e identificar los tipos de células asociadas con el proceso de envejecimiento, los autores optimizaron el método EasySci de bajo coste y alto rendimiento para establecer una plataforma unificada de creación de perfiles de núcleo único para todos los órganos principales de los mamíferos.

Recolectaron y crearon perfiles de muestras de tejido y órganos de ratones a lo largo de su vida utilizando una cohorte equilibrada por sexos con múltiples réplicas, todo procesado por una sola persona para minimizar los efectos del lote. Para analizar las redes reguladoras intercelulares, utilizaron una estrategia de eliminación de células para agotar selectivamente los linfocitos maduros *in vivo* en ratones adultos y viejos, lo que permitió investigar su papel en la regulación de la dinámica poblacional de otros tipos de células durante el envejecimiento.

Generaron PanSci, un Atlas que comprende perfiles de transcriptoma de núcleo único de 21.786.931 células de más de 600 muestras, que abarcan 14 tejidos u órganos diferentes en cinco etapas de la vida en ratones machos y hembras. Este amplio conjunto de datos permitió construir un mapa celular unificado del envejecimiento de los organismos, identificando más de 300 tipos de células distintos y >3000 estados celulares. Utilizando este conjunto de datos, caracterizaron patrones de expresión génica dimórfica sexual compartidos entre órganos y tipos de células, así como tipos de células con programas moleculares específicos del sexo. Además, al agrupar >200 subtipos de células que experimentan un marcado envejecimiento -cambios poblacionales asociados, descubrieron dinámicas temporales no lineales del envejecimiento a nivel celular. Mapearon el panorama inmunológico interorgánico del envejecimiento, revelando alteraciones tanto generalizadas como específicas de cada órgano en las células inmunitarias. Exploraron más a fondo las funciones reguladoras del sistema inmunitario en el envejecimiento e identificaron expansiones específicas de la población celular relacionadas con la edad que dependen de los linfocitos.

PanSci ofrece un catálogo completo de los cambios de la población celular relacionados con el envejecimiento, que incluye una representación equilibrada de réplicas en todos los sexos, un rango de edad más amplio y un número de células sustancialmente mayor en comparación con los estudios existentes. Estos datos sugieren que el envejecimiento, a nivel celular, progresa a través de cambios dinámicos en lugar de una trayectoria lineal simple. Al identificar más de 200 estados celulares distintos con cambios marcados relacionados con el envejecimiento, los autores demuestran el potencial de las técnicas genómicas unicelulares escalables para descubrir objetivos celulares clave para innovaciones terapéuticas destinadas a restaurar las funciones celulares y rejuvenecer los procesos biológicos sistémicos en el envejecimiento y las enfermedades. De cara al futuro, los estudios con una mayor resolución temporal permitirán un seguimiento más preciso de la dinámica de la población celular con el envejecimiento, lo que potencialmente descubrirá patrones de cambio celular adicionales que contribuyan a una comprensión más integral del envejecimiento. Páginas interactivas en el navegador de células UCSC (<https://mouse-pansci.cells.ucsc.edu>) y en la aplicación Azimuth (<https://app.azimuth.hubmapconsortium.org/app/mouse-pansci>) para facilitar la exploración de estos datos están disponibles gratuitamente por tejido, tipo de célula o gen.



Determinantes sistémicos de la salud cerebral en el envejecimiento

La preservación de la salud cerebral es una prioridad mundial. La visión tradicional es que las principales amenazas para el cerebro envejecido se encuentran dentro del propio cerebro. En consecuencia, los enfoques terapéuticos se han centrado en proteger el cerebro de estos procesos patógenos presumiblemente intrínsecos. Sin embargo, un creciente conjunto de evidencias ha revelado una contribución previamente poco reconocida de los órganos periféricos a la disfunción y el daño cerebral. Por lo tanto, además del impacto bien conocido de las enfermedades del corazón y las glándulas endocrinas en el cerebro, la acumulación de datos sugiere que la disfunción de otros órganos, como el intestino, el hígado, los riñones y los pulmones, afecta sustancialmente el desarrollo y la manifestación clínica de las patologías cerebrales relacionadas con la edad. **Eric E. Smith, Geert Jan Biessels, Virginia Gao, Rebecca F. Gottesman, Arthur Liesz, Neal S. Parikh y Costantino Iadecola** proporcionan un marco para indicar cómo la disfunción orgánica puede alterar la homeostasis cerebral y promover la neurodegeneración, con un enfoque en la demencia. Delinean las asociaciones de la disfunción subclínica en órganos específicos con el riesgo de demencia y brindan sugerencias para la promoción de la salud pública y el manejo clínico.

Puntos clave: La salud cerebral es una prioridad mundial y la demencia es la mayor amenaza para el envejecimiento cerebral saludable. El cerebro requiere un entorno de apoyo mantenido por sistemas orgánicos saludables para funcionar de manera óptima y conferir resiliencia a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Cada vez hay más evidencia que vincula la disfunción subclínica de los sistemas cardiovascular, pulmonar, renal, gastrointestinal, hepático y endocrino con el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia. En investigaciones realizadas en seres humanos, se ha asociado la disfunción cardiovascular, renal y hepática, así como los cambios en el microbioma intestinal, con la presencia de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Las vías que podrían llevar de la disfunción orgánica a la disfunción cerebral incluyen la disfunción endotelial sistémica, la reducción de la eliminación periférica de desechos (incluidos los de amiloide- β y tau), la inflamación sistémica y las alteraciones en el microbioma. Las investigaciones futuras deben explorar los mecanismos que vinculan la disfunción orgánica periférica con el riesgo de enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares relacionadas con la edad y dilucidar si la mejora de la función orgánica reduce este riesgo.

Smith, E.E., Biessels, G.J., Gao, V. et al. Systemic determinants of brain health in ageing. Nat Rev Neurol 20, 647–659 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01016-z>



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 7

Epigenética y Farmacoepigenética de la enfermedad de Parkinson

Ramón Cacabelos

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

Índice:

- Introducción
- Patogenómica
- Epigenética
- Fármacos antiparkinsonianos
- Farmacogenómica
- Potenciales opciones antipatogénicas

Introducción

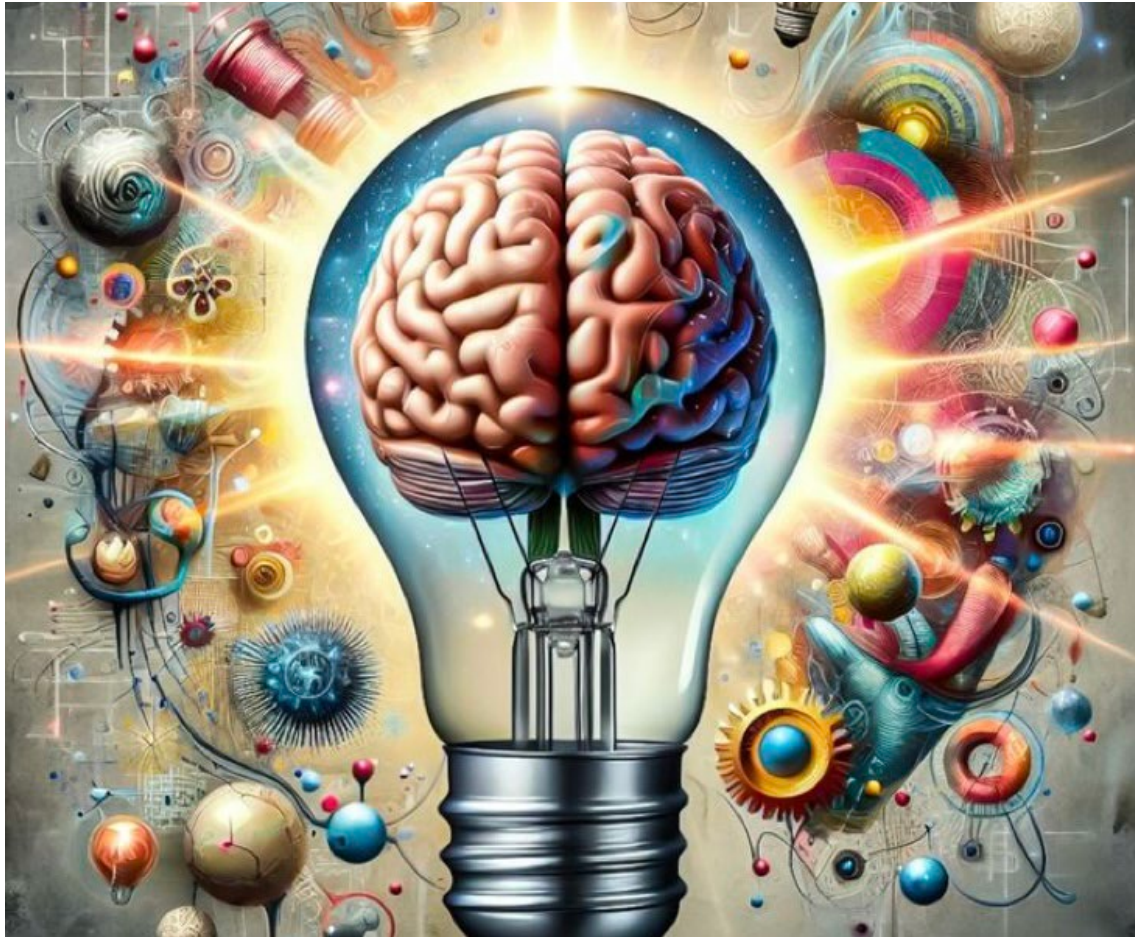
La prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) varía de 35.8 por 100 000 a 12 500 por 100 000, con una incidencia anual que varía de 1.5 por 100 000 a 346 por 100 000 en diferentes países. La prevalencia de la EP aumenta con la edad de 41 por 100 000 a los 40-49 años a 1903 por 100 000 a partir de los 80 años. La EP también refleja una distribución geográfica característica con una prevalencia de 1601 por 100 000 en América del Norte, Europa y Australia, y 646 por 100 000 en los países asiáticos. La EP es más prevalente en hombres (1729 por 100 000, >65 años) que en mujeres (1644 por 100 000, >65 años). La prevalencia media es de aproximadamente 1680 por 100 000 en pacientes mayores de 65 años, y hay una prevalencia máxima de 4633 casos por 100 000 en casos mayores de 90 años. La EP puede coexistir con demencia y depresión en más del 25% de los casos.

La confluencia de la vulnerabilidad genómica con diversos factores de riesgo ambientales puede ser responsable del creciente impacto de la EP en nuestra sociedad. Es probable que la neurodegeneración relacionada con la EP ocurra varias décadas antes del inicio de los síntomas motores. Asociada con diferentes factores de riesgo potencialmente patógenos (toxinas, fármacos, pesticidas, microtraumatismos cerebrales, daño cerebrovascular focal, defectos genómicos), la neuropatología de la EP se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra, con depósitos de cuerpos de Lewy, y afectación generalizada de otras estructuras del SNC y tejidos periféricos. La EP es una forma de α -sinucleinopatía multisistémica con cuerpos de Lewy depositados en el mesencéfalo. Los fenómenos descriptivos para explicar en parte este fenotipo neuropatológico incluyen los siguientes: (i) factores genómicos, (ii) cambios epigenéticos, (iii) factores tóxicos, (iv) anomalías del estrés oxidativo, (v) reacciones neuroinmunes/neuroinflamatorias, (vi) condiciones hipóxico-isquémicas, (vii) deficiencias metabólicas y (viii) disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma.

Patogenómica

Se sabe que las mutaciones en una serie de genes primarios causan formas autosómicas dominantes y recesivas de la EP. Las mutaciones en algunos genes (p. ej., SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, LRRK2, BST1, MAPT) podrían ser causantes de formas familiares de EP, mientras que diversos defectos genéticos en otros *loci* podrían representar *loci* de susceptibilidad asociados con EP esporádica sin antecedentes familiares. Las variantes mendelianas con alta penetrancia (p. ej., genes SNCA, LRRK2, PARKIN, PINK1, PARK7) explican menos del 10% de EP familiar. Durante la última década, varios estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han contribuido a aclarar la contribución de los factores genéticos a la patogénesis de la EP en la población caucásica y en otros grupos étnicos. En un meta-análisis reciente de GWAS de EP con más de 7 millones de variantes, 26 *loci* han mostrado una asociación significativa con EP. Los estudios de replicación confirmaron 24 SNP, y los análisis condicionales dentro de los *loci* mostraron 4 *loci* (GBA, GAK-DGKQ, SNCA, HLA) con una variante de

riesgo independiente secundaria. Se han encontrado asociaciones significativas en diferentes *loci* (DLG2, SIPA1L2, STK39, VPS13C, RIT2, BST1, PARK16) en asiáticos vs. europeos, junto con heterogeneidad alélica en LRRK2 y en otros 6 *loci*, incluidos MAPT y GBA-SYT11. Recientemente se ha informado que algunos otros genes candidatos están asociados con la EP en diferentes cohortes (RAD51B, DYRK1A, CHCHD2, VPS35, RAB39B, TMEM230).



Las mutaciones de SNCA causan parkinsonismo autosómico dominante. La mutación identificada más recientemente, p.Ala53Glu (A53E), solo se ha observado en Finlandia. En una familia canadiense, los miembros de la familia con parkinsonismo compartían un haplotipo común distinto de los pacientes finlandeses con A53E. La mayor aceleración de la edad de metilación del ADN se acompañó de una edad más temprana al inicio de la enfermedad en los miembros de la familia. La α -sinucleína A53E tiene una propensión a formar oligómeros y la fosforilación promueve la fibrilación.

Se ha demostrado que múltiples genes contribuyen al riesgo de EP, y actualmente se han identificado 90 variantes de riesgo independientes mediante estudios de asociación de todo el genoma. Las variantes en GBA, que codifican la enzima glucocerebrosidasa, están asociadas con enfermedades de cuerpos de Lewy como la EP y la demencia de cuerpos de Lewy. Estas variantes, que reducen o eliminan la actividad enzimática, confieren un espectro de riesgo de enfermedad, de 1-4 a >10 veces. Blauwendraat et al (2020) identificaron casos de EP, demencia por cuerpos de Lewy y personas sanas con una variante de GBA (p.E326K, p.T369M o p.N370S). La GBA influye en el riesgo y la edad de aparición. Las variantes cercanas a SNCA y CTSB (que codifican la catepsina B) son las que más contribuyen. Se identificó que las variantes de riesgo en el *locus* CTSB disminuyen la expresión del ARNm de CTSB. Análisis adicionales sugieren una posible interacción genética entre GBA y CTSB. Se demostró que las neuronas derivadas de células pluripotentes inducidas por p.N370S de GBA tenían una expresión reducida de catepsina B en comparación con los controles. La variabilidad común en los genes implicados en la función lisosomal ejerce el mayor efecto sobre el riesgo asociado a GBA para EP.

Las variantes de un solo nucleótido (SNV) asociadas con la EP se han investigado principalmente a través de estudios de asociación de todo el genoma. Sin embargo, otras alteraciones genómicas, incluidas las variaciones en el número de copias, siguen siendo menos exploradas. La secuenciación del genoma completo de cohortes de la población coreana mostró que las pequeñas delecciones y ganancias genómicas globales se asociaron con un mayor y menor riesgo de desarrollo de EP, respectivamente. Se identificaron treinta delecciones de *locus* significativas en la EP, y la mayoría se asoció con un mayor riesgo de EP. Las pequeñas delecciones genómicas en *loci* agrupados ubicados en la región GPR27 tenían altas señales potenciadoras y mostraron la asociación más cercana con la EP. Se encontró que GPR27 se expresa específicamente en el tejido cerebral, y la pérdida del número de copias de GPR27 se asoció con la expresión de SNCA regulada al alza y las vías de neurotransmisores de dopamina reguladas a la baja. Se detectó la agrupación de pequeñas delecciones genómicas en chr20 en el exón 1 de la isoforma GNAS. Varias SNV asociadas a la EP, incluida una en la región potenciadora del intrón TCF7L2, exhibieron un modo regulador de acción cis y una asociación con la vía de señalización de beta-catenina.

El aumento de la proteína SNCA es un factor de riesgo sustancial de la patogénesis de la EP. El producto del gen DYT6 THAP1 (proteína 1 asociada a la apoptosis que contiene el dominio THAP) y su socio de interacción CTCF (factor de unión a CCCTC) actúan como reguladores de la transcripción de SNCA. THAP1 controla la actividad de los potenciadores intrónicos de SNCA, mientras que CTCF regula la formación de su bucle potenciador-promotor. Los potenciadores intrónicos de SNCA presentan actividades dependientes del desarrollo neurológico y forman grupos de potenciadores similares a los "superpotenciadores" en el cerebro, en los que se enriquecen los SNP asociados a la EP. La eliminación de los grupos potenciadores intrónicos de SNCA impide la liberación de la ARN polimerasa II en pausa de su promotor y, posteriormente, reduce drásticamente su expresión en el cerebro, lo que puede proporcionar nuevas opciones terapéuticas para prevenir su acumulación en las sinucleinopatías.

La presencia de expansiones de repeticiones de NOTCH2NLC (NOTCH2NLC) se asocia con la enfermedad de cuerpos de inclusión intranucleares neuronales (NIID). Ma et al (2020) también informaron sobre un genotipo similar en casos de EP de Singapur. De un total de 1000 pacientes con EP esporádica, solo 13 pacientes eran portadores de expansiones de repeticiones GGC de NOTCH2NLC de más de 40 unidades. Diez pacientes con EP portaban una expansión GGC de 41-64 repeticiones (1% de los pacientes con EP esporádica). Los otros 3 pacientes tenían repeticiones GGC de 79 o más unidades, 2 con 122 y 79 repeticiones, respectivamente, exhibieron parkinsonismo típico y respondieron a pequeñas dosis de levodopa durante muchos años, sin características clínicas o de imagen de NIID. El otro paciente con EP, que tenía 130 repeticiones, solo desarrolló deterioro cognitivo antes de morir. Dentro de las expansiones GGC, no hubo interrupciones GGA y la frecuencia de interrupciones AGC fue 3 veces mayor en pacientes con EP que en pacientes con NIID.

Epigenética

Las alteraciones en la maquinaria epigenética (metilación del ADN, modificaciones de histonas, expresión de ARN no codificantes) son determinantes clave que contribuyen a la patogénesis de la EP. Los niveles de metilación del ADN en la sangre de pacientes con EP están alterados. Se identificaron alrededor de 82 CpG significativos en todo el genoma (cg02489202 en LARS2, cg04772575 en ABCB9) en la EP. Tres de los seis módulos de co-metilación relacionados con la EP en la sangre estaban significativamente enriquecidos con genes relacionados con el sistema inmunológico. La proporción de 5-hidroximetilcitosina a 5-metilcitosina aumenta con el envejecimiento en la sustancia negra, y la 5-hidroximetilcitosina aumenta preferentemente en las neuronas dopaminérgicas. Esta alteración dependiente de la edad en la metilación se correlaciona con una reducción en la proporción de α -cetoglutarato a succinato en la sustancia negra. Distintos entornos celulares y moleculares se correlacionan con cambios de metilación asociados al envejecimiento en la sustancia negra, lo que implica este mecanismo epigenético en la susceptibilidad de esta región del cerebro a la pérdida celular relacionada con la edad y probablemente la vulnerabilidad a EP. La metilación del ADN de células mononucleares de sangre periférica de hermanos discordantes, incluidos 24 gemelos monocigóticos, identificó más de 60 CpG metilados de manera diferencial en 51 genes de los hermanos discordantes. Entre ellos, tres mostraron múltiples CpG por gen: microARN 886 (MIR886, 10 CpG), fosfodiesterasa 4D (PDE4D, 2 CpG) y 34 que contiene un motivo tripartito (TRIM34, 2 CpG).

La translocación diez-once 2 (TET2), un miembro de la familia de las hidroxilasas del ADN, aumenta en las neuronas dopaminérgicas *in vitro* e *in vivo*. El mapeo de todo el genoma de la secuenciación de ADN de 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) ha revelado un paisaje epigenómico aberrante de 5-hmC en células SH-SY5Y inducidas por yoduro de 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+). La familia TET de hidroxilasas de ADN podría revertir la metilación del ADN mediante la oxidación de 5-metilcitosina (5-mC) a 5-hmC. 5-hmC se asoció con regiones ricas en genes en los genomas relacionados con el ciclo celular, especialmente el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (Cdkn2A). La regulación negativa de la expresión de TET2 podría rescatar significativamente el daño celular SH-SY5Y estimulado por MPP+ y la detención del ciclo celular. La supresión de la expresión de Tet2 en la pars compacta de la sustancia negra de ratones con EP inducida por MPTP resultó en déficits motores atenuados inducidos por MPTP y lesión neuronal dopaminérgica a través de la supresión de p16. Estos datos, reportados por Wu et al (2020), demostraron una función crítica de TET2 en el desarrollo de la EP a través de la vía epigenética dependiente de la actividad de CDKN2A.



Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa 1 (GBA1) representan el factor de riesgo genético más común para EP, y al menos entre el 7 y el 10% de los individuos con EP no ashkenazi son portadores de una mutación de GBA1 (PD-GBA1). Aunque es similar a la EP idiopática, la presentación clínica de PD-GBA1 incluye una edad de inicio ligeramente más temprana, una mayor incidencia de síntomas neuropsiquiátricos y una tendencia a un deterioro cognitivo más temprano, más prevalente y más significativo.

La desregulación de SNCA que codifica la α -sinucleína (α -SYN) se ha asociado con las formas familiares y esporádicas de la EP. El intrón 1 de SNCA alberga una gran isla CpG no metilada. La metilcitosina dioxigenasa 1 (TET1), una proteína de unión a islas CpG, puede reprimir la expresión génica al ocupar promotores hipometilados ricos en CpG y, por lo tanto, SNCA podría ser un objetivo para TET1. En la línea celular dopaminérgica humana, ReNcell VM, la sobreexpresión del dominio de unión al ADN de TET1 (TET1-CXXC) condujo a una represión significativa de α -SYN. La eliminación de TET1 condujo a una mayor expresión

de α -SYN. Sin embargo, la sobreexpresión del dominio catalítico de hidroximetilación del ADN de TET1 no logró cambiar la expresión de α -SYN. TET1 es un represor de SNCA y un dominio CXXC de TET1 es el mediador principal de esta acción represiva independientemente de su actividad de hidroximetilación. Los niveles de TET1 en pacientes con EP son significativamente más bajos que en los controles.

La sobreexpresión de α -sinucleína es causada por modificaciones epigenéticas. Los niveles de metilación del ADN se alteran en 17 sitios CpG ubicados dentro del intrón 1 y el promotor del gen α -sinucleína (SNCA) en tres regiones cerebrales diferentes (corteza frontal, putamen y sustancia negra) en la EP. En las tres regiones cerebrales hay una tendencia hacia una disminución en la metilación del ADN dentro de una región de ocho CpG del intrón 1. La tendencia hacia una reducción en la metilación del ADN es más pronunciada en PD-GBA1, con una disminución significativa en la corteza frontal.

Dado que las regiones 3' no traducidas (3'UTR) de los ARN mensajeros (ARNm) tienen papeles importantes en la traducción, localización y estabilidad de los ARNm a través de las proteínas de unión al ARN (RBP) y los miARN, es importante identificar la longitud exacta de las 3'UTR de las transcripciones para comprender la regulación precisa de la expresión génica. El ARNm α -SYN tiene una

3'UTR relativamente larga (2529 nucleótidos [nt]) con varias isoformas. Je et al descubrieron una nueva forma extendida de 3'UTR α -SYN (3775 nt) en la sustancia negra de muestras de cerebro humano post mortem, neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y otras líneas celulares neuronales humanas. La variante más larga reduce la traducción de α -SYN. El α -SYN 3'UTR extendido es menor en neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC de pacientes con EP esporádicos. Los niveles de proteína α -SYN son mucho más altos en casos de EP, lo que muestra una fuerte correlación negativa con el 3'UTR extendido y sugiere que la desregulación del α -SYN 3'UTR extendido podría contribuir a la patogénesis de la EP.

Magalingam et al (2023) realizaron un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) que examinó 850 000 sitios CpG en células de neuroblastoma humano diferenciado expuestas a 6-OHDA e identificaron 236 sondas metiladas diferencialmente (DMP) o 163 regiones metiladas diferencialmente (DMR). Entre 236 DMP, las DMP hipermetiladas son 110 (47%), mientras que 126 (53%) están hipometiladas. Los DMR están significativamente hipermetilados y asociados con AKT1, ITPR1 y GNG7.

La enfermedad de Parkinson de inicio temprano (EPIT) es un subtipo poco común de la enfermedad de Parkinson con características clinicopatológicas peculiares. El primer estudio que investigó el perfil de metilación completo de la EPIT del ADN libre de células (cfDNA) del líquido cefalorraquídeo (LCR) identificó 2220 genes metilados de manera diferencial. La hipermetilación superó con creces a la hipometilación en el número de genes. Los análisis de agrupamiento y enriquecimiento identificaron una función neuronal aberrante y una respuesta inmunitaria. El análisis de la red de correlación ponderada demostró una correlación significativa entre las firmas de metilación y la prueba del reloj (CDT), el minexamen del estado mental (MMSE), la educación, el estado laboral, el historial de consumo de alcohol y la escala de ansiedad de Hamilton (HAMA). Los estudios epigenéticos en la EP y en la atrofia multisistémica (AMS) revelaron una hipometilación de los sitios CpG en el intrón 1 de SNCA en la EP y una hipermetilación de sitios predominantemente no CpG en la región promotora de SNCA en la AMS. En los pacientes con EP, la hipometilación en el intrón 1 se asoció con una edad de inicio más temprana. En los pacientes con AMS, la hipermetilación en el promotor se asoció con una duración más corta de la enfermedad.

Los niveles elevados de α -sinucleína pueden aumentar el riesgo de EP y pueden influir en la regulación epigenética de las vías de la EP. El análisis de metilación e hidroximetilación del ADN en todo el genoma mostró alteraciones epigenéticas asociadas con la sobreexpresión de dos variantes de α -sinucleína vinculadas a la EP (tipo salvaje y A30P) en células LUHMES. La α -sinucleína alteró la metilación del ADN en miles de CpG y la hidroximetilación del ADN en cientos de CpG en ambos genotipos, principalmente en los genes de la vía de señalización del glutamato y del comportamiento locomotor. En algunos casos, los cambios epigenéticos se asociaron con la transcripción. El análisis de la red SMITE que incorpora H3K4me1 ChIP-seq para puntuar los cambios de metilación e hidroximetilación del ADN en promotores, potenciadores y cuerpos genéticos confirmó la desregulación epigenética y transcripcional de los módulos de señalización del glutamato en ambos genotipos.

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la EP. La edad de metilación del ADN (edad de DNAm) es un reloj epigenético que podría reflejar el envejecimiento biológico. La edad de inicio de la EP está asociada con la aceleración de la edad de DNAm (diferencia entre la edad de DNAm y la edad cronológica). La aceleración de la edad de DNAm se mantuvo estable durante el período de 3 años en la mayoría de los portadores de G2019S. Se asoció fuertemente con la edad de inicio en la cohorte LRRK2 y la cohorte de EP idiopática, lo que sugiere que cada aumento de 5 años en la aceleración de la edad de DNAm está relacionado con un inicio aproximadamente 6 años antes. Algunos informes han demostrado una relación inversa sorprendentemente similar entre el envejecimiento biológico acelerado, medido por DNAm, y la edad de inicio de la EP. Sin embargo, un nuevo análisis realizado por Gaare et al (2023) muestra que no existe correlación entre la edad de inicio y la aceleración de la edad de DNAm. En un análisis de todo el genoma de la metilación del ADN en una población neuronal enriquecida de la corteza parietal post mortem de pacientes con EP, Kochmanski et al (2022) encontraron cambios de metilación asociados a la EP específicos del sexo en PARK7 (DJ-1), SLC17A6 (VGLUT2), PTPRN2 (IA-2 β), NR4A2 (NURR1) y otros genes involucrados en las vías de desarrollo, el empaquetamiento y liberación de neurotransmisores y la guía de proyección de axones y neuronas.



Pezzi et al estudiaron las variantes rs2162560 y rs759920 (DNMT1) y rs2424913, rs998382 y rs2424932 (DNMT3B) en la EP y encontraron una asociación entre DNMT3B y rs2424913 en portadores del alelo T con EP. Dashtipour et al identificaron 2795 sitios CpG metilados de forma diferencial en la corteza frontal de los casos de EP. Se encontró un patrón de hipermetilación robusta del gen de la proteína que interactúa con la sinfilina-1, α -sinucleína (SNCAIP) en el cerebro de los casos de EP. La hipometilación de SNCAIP puede funcionar para proteger contra la EP.

Se han relacionado más de 10 genes centrales con la EP. La mayoría de estos genes poseen varios sitios de modificación de histonas potencialmente asociados con enfermedades neurodegenerativas. Las redes reguladoras mediadas por lncRNA identificaron nuevos lncRNA de PD.

α -SYN puede desempeñar un papel en la regulación de la transcripción, posiblemente modulando el estado de acetilación de las histonas. WT α -SYN, a diferencia de A30P α -SYN, promueve el daño del ADN y aumenta los niveles de p53 fosforilado. En las células neuronales dopaminérgicas, el aumento de la expresión de α -SYN conduce a niveles reducidos de histona 3 acetilada. El tratamiento con butirato de sodio, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDACi), rescata el daño del ADN inducido por WT α -SYN, posiblemente a través de la regulación positiva de los genes involucrados en la reparación del ADN.

La sobreexpresión de α -sinucleína en moscas macho, así como en células de neuroblastoma pretratadas con ácido retinoico, conduce a una elevación de las metilaciones de la histona H3K9, principalmente mono-H3K9me1 y di-H3K9me2. El aumento transitorio de la metilación de H3K9 en las células SH-SY5Y inducidas por α S fue precedido por la inducción por ARNm de la histona lisina N-metiltransferasa 2 eucromática (EHMT2). EHMT2 y H3K9me2 pueden funcionar dentro del complejo REST. Los genes regulados por REST muestran una mayor ocupación del promotor H3K9me2 de los genes que codifican la molécula de adhesión celular L1CAM y la proteína asociada a sinaptosomas SNAP25. El tratamiento con el inhibidor de EHMT UNCO638 restablece los niveles de ARNm de L1CAM y SNAP25. La sobreexpresión de α S mejora las metilaciones de H3K9 a través de EHMT2, lo que da como resultado un aumento de H3K9me2 en el promotor SNAP25, lo que posiblemente afecte el ensamblaje del complejo SNARE y, por lo tanto, los eventos de fusión de vesículas sinápticas regulados por α -SYN.

La ubiquitinación (la unión covalente de las moléculas de ubiquitina a las proteínas objetivo) es una de las principales modificaciones postraduccionales de las proteínas. Históricamente, el tipo de poliubiquitinación, que involucra residuos de lisina K48 de la ubiquitina monomérica, fue el primer tipo de ubiquitinación estudiado. Por lo general, se dirige a las proteínas para su posterior degradación proteasomal. Todos los demás tipos de ubiquitinación, incluyendo monoubiquitinación, multi-monoubiquitinación y poliubiquitinación que involucran los residuos de lisina K6, K11, K27, K29, K33 y K63 y la metionina N-terminal, se definieron como ubiquitinación atípica (AU). Las AU desempeñan un papel patogénico en la EP. Las AU se dirigen a varias proteínas involucradas en la patogénesis de la EP. La poliubiquitinación ligada a K6, K27, K29 y K33 de la α -sinucleína, el componente principal de los cuerpos de Lewy, y DJ-1 está involucrada en la formación de agregados insolubles. La proteína quinasa multifuncional LRRK2 esencial para la EP está sujeta a ubiquitinación ligada a K63 y K27. La mitofagia mediada por la ubiquitina ligasa parkin se acompaña de la autoubiquitinación ligada a K63 de la propia parkin y de la monoubiquitinación y poliubiquitinación de las proteínas mitocondriales con la formación tanto de cadenas de ubiquitina clásicas ligadas a K48 como de cadenas de poliubiquitina atípicas ligadas a K6, K11, K27 y K63. Las proteasas específicas de ubiquitina USP30, USP33, USP8 y USP15, que eliminan predominantemente los conjugados de ubiquitina ligados a K6, K11 y K63, antagonizan la mitofagia mediada por parkin.

Se han identificado ARN circulares expresados de forma diferencial (circRNA) en la EP. Hubo 558 circRNA regulados al alza y 609 regulados a la baja en pacientes con EP, 3398 circRNA regulados al alza y 479 regulados a la baja en pacientes con EP después de la rehabilitación en comparación con ellos antes de la rehabilitación, junto con 3721 circRNA regulados al alza y 635 regulados a la baja en pacientes con EP después de la rehabilitación en comparación con controles sanos (HC). El análisis de la vía de *Gene Ontology* (GO) y *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) reveló que los circRNA expresados de forma diferencial pueden afectar la estabilidad de la estructura principal de actina celular y la estructura sináptica al influir en la agregación de α -sinucleína (α -syn). Dos circRNAs sobreexpresados en pacientes con EP (hsa_circ_0001535 y hsa_circ_0000437) mostraron que sus niveles de expresión se redujeron en distintos grados después de la rehabilitación. hsa_circ_0001535 puede estar relacionado con la agregación de α -syn, mientras que hsa_circ_0000437 puede actuar sobre hsa-let-7b-5p o hsa-let-7c-5p a través del efecto esponja para causar respuestas inflamatorias (Duan et 2023).

El factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) aumenta de forma potente la supervivencia de las neuronas DA en modelos de EP. El GDNF aumenta la expresión de miR-182-5p y

miR-183-5p en neuronas primarias del mesencéfalo (PMN). La transfección de imitadores sintéticos de miR-182-5p y miR-183-5p conduce a un aumento del crecimiento de las neuritas y media la neuroprotección de las neuronas DA, acompañada de una menor expresión de los factores de transcripción FOXO3 y FOXO1 y un aumento de la señalización PI3K-Akt. La inhibición de miR-182-5p o miR-183-5p endógenos en los PMN tratados con GDNF atenúa los efectos pro-DA de GDNF.

La toxicidad inducida por hiperosmosis e hipoosmosis representa condiciones hipertensivas e hipotensivas como un factor epigenético extrínseco hacia la modulación del parkinsonismo, en modelos de *Caenorhabditis elegans*. La toxicidad osmótica tiene un efecto adverso sobre la agregación de α -sinucleína, los puntos autofágicos, el contenido lipídico y el estrés oxidativo. La actividad autofágica reducida puede causar la eliminación ineficiente de los agregados de α -sinucleína en la toxicidad por estrés osmótico, promoviendo así la deposición de α -sinucleína. La autofagia es necesaria para la eliminación de proteínas agregadas en estas condiciones. La toxicidad inducida por estrés osmótico está asociada con la vía de autofagia dependiente de atg-7 e lgg-1, unidas por la participación de la vía mTOR.

El manganeso (Mn) es un oligoelemento esencial necesario para el funcionamiento óptimo de las vías bioquímicas celulares en el SNC. La exposición elevada al Mn a través de la exposición ambiental y ocupacional puede causar efectos neurotóxicos que resultan en manganismo, una condición con síntomas clínicos idénticos a la EP idiopática. Se han observado alteraciones de la metilación del ADN inducidas por la exposición crónica al Mn en células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y). Las alteraciones epigenéticas afectan a los genes PINK1, PARK2 y TH que desempeñan papeles críticos en la aparición del parkinsonismo. La alteración inducida por Mn de la metilación del ADN de PINK1-PARK2 puede influir en la función mitocondrial y promover el parkinsonismo.

La reprogramación epigenética es la capacidad de las células inmunes innatas de formar recuerdos de estímulos ambientales, lo que permite respuestas intensificadas a estresores secundarios. Huang et al (2023) exploraron las marcas epigenéticas de la microglia utilizando el inflamagén LPS como un desencadenante de la preparación de la memoria y el estresor neurotóxico ambiental vinculado al parkinsonismo por manganeso (Mn) como el desencadenante ambiental secundario. Después del insulto secundario de Mn, los niveles de marcadores proinflamatorios clave, incluida la liberación de nitrito, la expresión de ARNm y proteína iNOS y citocinas se exageraron en la microglia preparada con LPS. La microglia preparada retiene la memoria inmunológica que puede reprogramarse para aumentar la respuesta inflamatoria por estrés ambiental secundario. La reprogramación epigenética contribuye a la retención de una respuesta inmunológica intensificada. La microglia expuesta a Mn y preparada con LPS mostró una mayor deposición de H3K27ac y H3K4me3 junto con H3K4me1. El tratamiento conjunto con el inhibidor de p300/H3K27ac GNE-049 redujo la expresión de p300 y la deposición de H3K27ac, disminuyó la iNOS y aumentó los niveles de ARG1 e IRF4. GNE-049 redujo el superóxido mitocondrial, la circularidad y el estrés mitocondriales y la despolarización de la membrana mitocondrial, lo que sugiere consecuencias beneficiosas de GNE-049 en la función mitocondrial. Los desencadenantes primarios proinflamatorios pueden dar forma a la memoria microglial a través de la marca epigenética H3K27ac; y la inhibición de la deposición de H3K27ac puede prevenir la formación de la memoria inmunitaria del desencadenante primario y atenuar las respuestas inflamatorias secundarias posteriores.

Las estrategias actuales de reemplazo de dopamina brindan alivio sintomático. Sin embargo, su eficacia se desvanece con el tiempo y su uso prolongado produce efectos secundarios incapacitantes en los pacientes con EP. En la EP, se presentan alteraciones específicas de las neuronas dopaminérgicas en el metiloma.

Las enzimas histona acetiltransferasa (HAT) e histona desacetilasa (HDAC) son objetivos terapéuticos atractivos para la EP. Los moduladores epigenéticos de moléculas pequeñas también podrían ser candidatos a terapias neuroprotectoras para la EP.

La terapia génica que utiliza factores de crecimiento como el VEGF parece ser un enfoque viable para el posible tratamiento terapéutico de la EP. La administración del gen VEGF mediada por PEI-PLL a

las células MN9D da como resultado una mayor viabilidad celular, un aumento en el número de células positivas a la tirosina hidroxilasa (TH) y una disminución de la apoptosis después de la agresión con 6-OHDA. La administración de VEGF previene la pérdida de funciones motoras inducida por 6-OHDA e inhibe la pérdida mediada por 6-OHDA de neuronas DA en la pars compacta de la sustancia negra, así como de fibras nerviosas DA en el cuerpo estriado. La administración del gen VEGF mediada por PEI-PLL también previene la apoptosis y la activación de la microglia en modelos de rata con EP.

Un conjunto de hallazgos experimentales resalta la respuesta basada en la epigenética a las terapias electromagnéticas utilizadas para aliviar la sintomatología de la EP, principalmente la estimulación cerebral profunda y la estimulación magnética transcraneal.

Como la EP está influenciada por una combinación de factores genéticos y ambientales/de estilo de vida en aproximadamente el 90% de los casos, existe un creciente interés en la identificación de los mecanismos interindividuales subyacentes al desarrollo de la EP, así como los factores de estilo de vida procesables que pueden influir en el riesgo. Hay evidencia emergente de efectos de interacción entre las contribuciones genéticas y ambientales al riesgo de EP, posiblemente actuando a través de múltiples capas ómicas. Esta puede ser una de las razones de la escasa replicabilidad de los resultados de EWAS para la EP informados hasta la fecha.

La secuenciación del exoma completo del ADN de la EP identificó SNP en el gen de la tirosina quinasa no receptora-2 (TNK2). Aunque esta quinasa tiene una actividad demostrada en la prevención de la endocitosis del transportador de recaptación de dopamina (DAT), sigue sin estar claro un papel causal para la disfunción asociada a TNK2 en la EP. Nourse et al (2023) postularon que la neurodegeneración dopaminérgica resultante de las variantes asociadas al paciente en TNK2 era una consecuencia de la hiperactividad aberrante o prolongada de TNK2, siendo esta última una falla en la degradación de TNK2 por una ligasa de ubiquitina E3, la expresión celular precursora neuronal regulada a la baja-4 (NEDD4). La proteína de interferencia sistémica de ARN-3 (SID-3) es el único ortólogo de TNK2 en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, donde es un efector establecido del silenciamiento génico epigenético mediado a través del transportador de dsRNA, SID-1. TNK2/SID-3 representa un nodo de señalización dopaminérgica y epigenética integrada esencial para la homeostasis neuronal. El uso de un inhibidor de TNK2 (AIM-100) o un activador de NEDD4 [N-aril benzimidazol 2 (NAB2)] en bioensayos para la captación de dopamina o dsRNA en neuronas dopaminérgicas de gusanos reveló que los mutantes sid-3 mostraron una neuroprotección robusta frente a las exposiciones a 6-hidroxidopamina (6-OHDA), al igual que los animales de tipo salvaje tratados con AIM-100 o NAB2. La activación de NEDD4 por NAB2 en neuronas primarias de ratas se correlacionó con una reducción en los niveles de TNK2 y la atenuación de la neurotoxicidad de 6-OHDA. Los nematodos editados con CRISPR diseñados para expresar de forma endógena variantes de SID-3 análogas a los SNP asociados a PD de TNK2 exhibieron una mayor susceptibilidad a la neurodegeneración dopaminérgica y evitaron la resistencia al ARNi característica de la disfunción de SID-3.

Fármacos antiparkinsonianos

Las intervenciones terapéuticas clásicas para el tratamiento sintomático de la disfunción psicomotora en la EP incluyen farmacoterapia, estimulación cerebral profunda y fisioterapia. Además de los precursores de la dopamina (L-DOPA), otros tratamientos sintomáticos para la EP incluyen agonistas de la dopamina (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (selegilina, rasagilina) e inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (entacapona, tolcapona). La complicación inicial de la terapia a largo plazo con L-DOPA es el fenómeno de “desgaste”, junto con fluctuaciones motoras y discinesia, que se desarrollan durante el uso tanto de L-DOPA como de agonistas dopaminérgicos. Se han desarrollado diversos enfoques farmacológicos dopaminérgicos y no dopaminérgicos para manejar tales complicaciones, incluyendo nuevas formulaciones de L-DOPA, inhibidores de la COMT (opicapona), agonistas de la dopamina, antagonistas de la adenosina A2A (istradefylline, preladenant, tozadenant), antagonistas glutamatérgicos de N-metil-D-aspartato (NMDA), agentes serotoninérgicos (eltoprazina) y moduladores de glutamato mGluR5 (mavoglurant), con resultados controvertidos. La polifarmacia con antidepresivos, antipsicóticos, fármacos urológicos, analgésicos,

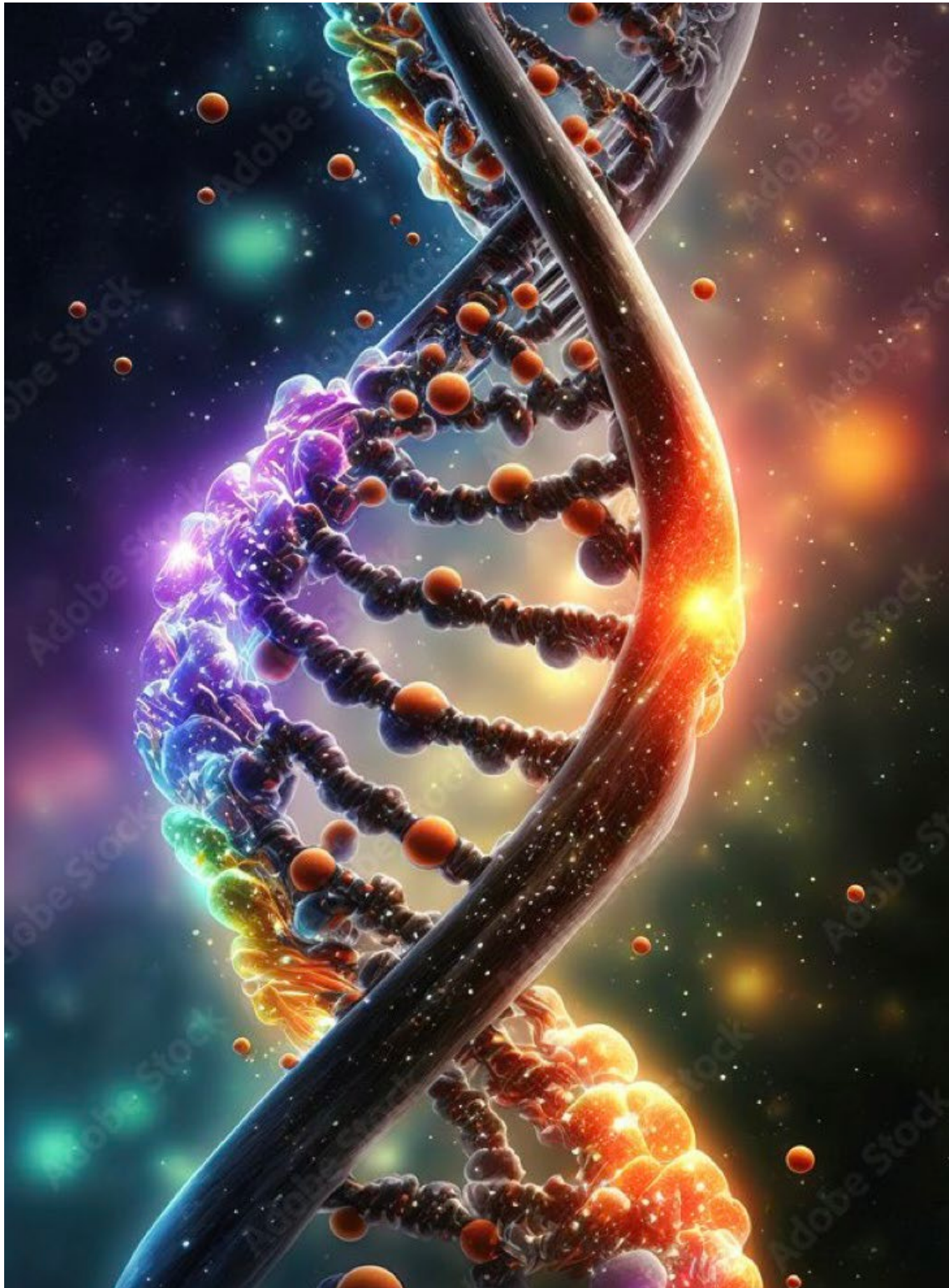
antihistamínicos e inhibidores de la colinesterasa también contribuye a las complicaciones graves asociadas con la carga anticolinérgica en la EP. Además, las complicaciones gastrointestinales (estreñimiento, sialorrea, disfagia, dificultad para masticar, atragantamiento/aspiración), problemas cardiovasculares, cambios neuroendocrinos y trastornos psiquiátricos pueden provocar efectos secundarios. Los trastornos dopaminérgicos son frecuentes en pacientes con EP tratados crónicamente con fármacos antiparkinsonianos convencionales.

Los pacientes con EP bajo tratamiento a largo plazo con L-DOPA y/o fármacos antiparkinsonianos convencionales experimentan un estado hiperdopaminérgico que podría ser responsable de (i) la mejoría clínica de los síntomas cardinales de la EP a corto plazo, (ii) el fenómeno de “wearing-off”, (iii) fluctuaciones motoras y discinesia, (iv) complicaciones sistémicas (trastornos gastrointestinales, problemas cardiovasculares, desregulación hormonal), y (v) trastornos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, psicosis tóxica).

Farmacogenómica

En los últimos años, nueva evidencia ha demostrado el impacto de la farmacogenómica en la eficacia y seguridad de los fármacos anti-EP. En el caso particular de la L-DOPA, los genes ANKK1, BDNF, LRRK2 y PARK2 son genes patogénicos potencialmente involucrados en sus efectos. Los genes CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3 y OPRM1 son genes mecanísticos cuyos productos influyen en la eficacia y seguridad de la L-DOPA. La L-DOPA es un sustrato de enzimas codificadas por los genes COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DBH, DDC, G6PD, MAOB, TH, UGT1A1 y UGT1A9 responsables de su metabolismo. SLC6A3 es el principal transportador de L-DOPA; y ACE, ACHE y APOE son actores pleiotrópicos en la eficacia y seguridad de L-DOPA. Los SNP de ADORA2A y las variantes de HOMER1 pueden estar asociados con la discinesia inducida por L-DOPA y los síntomas psicóticos. Un haplotipo que integra los polimorfismos -141CIns/Del, rs2283265, rs1076560, C957T, TaqIA y rs2734849 en la región del gen DRD2/ANKK1 también podría estar asociado con la disfunción motora inducida por L-DOPA. SLC6A3 es un modificador genético de la respuesta al tratamiento con L-DOPA en la EP. El polimorfismo C1236T del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) también puede influir en la farmacoterapia de la EP así como los SNP en los genes que codifican el transportador de dopamina (DAT; SLC6A3) y el transportador de monoamina vesicular (VMAT2; SLC18A2). Otras categorías de fármacos anti-PD exhiben perfiles farmacogenéticos específicos.

Estudios recientes con E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®), un nuevo compuesto biofarmacéutico, obtenido mediante procedimientos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de componentes estructurales de *Vicia faba* L., para la prevención y el tratamiento de la EP, muestran una demostración adicional de que la farmacogenética es determinante en la neuroprotección dopaminérgica, la respuesta de dopamina inducida por L-DOPA y la seguridad. Estudios preclínicos (*in vitro*) revelaron que Atremorine es un potente neuroprotector en (i) cultivos celulares de células SH-SY5Y de neuroblastoma humano; (ii) cortes de hipocampo en condiciones de privación de oxígeno y glucosa; y (iii) cortes estriatales en condiciones de neurotoxicidad inducida por 6-OHDA. Estudios *in vivo* mostraron que Atremorine (i) protege contra la neurodegeneración dopaminérgica inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP); (ii) inhibe la activación de la microglia y la neurotoxicidad inducidas por MPTP en la sustancia negra; y (iii) mejora la función motora en ratones con neurodegeneración inducida por MPTP.



Estudios clínicos en pacientes no tratados que reciben Atremorine por primera vez (nunca tratados antes con fármacos antiparkinsonianos) revelaron que Atremorine potencia la neurotransmisión dopaminérgica y aumenta los niveles plasmáticos de dopamina entre 200 y 500 veces. Sin embargo, aunque el pico dopaminérgico inducido por Atremorine es proporcional a los niveles basales de DA en pacientes con EP, su potencia real y sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas están altamente influenciadas por factores genéticos, epigenéticos y farmacogenéticos. La condición de metabolizador normal (NM), intermedio (MI), pobre (MP) o ultrarápido (MU), asociada a diferentes variantes del CYP, y también la herencia del alelo APOE-4, influyen en la respuesta dopaminérgica inducida por Atremorine en pacientes con EP. Aunque prácticamente el 100% de los pacientes

responden a Atremorine, la magnitud de la respuesta está modulada por el perfil farmacogenético de cada paciente. Por ejemplo, en valores absolutos, los CYP2D6-MP exhiben los niveles basales más bajos de dopamina y una respuesta a Atremorina que es menor que la de los CYP2D6-MN o MI; sin embargo, los CYP2D6-MU muestran los niveles basales más altos de dopamina y la respuesta más espectacular a Atremorina. Los tres genotipos principales de CYP2C19 muestran una respuesta similar a Atremorina. En cambio, comparativamente, los CYP2C9-MI y CYP3A4/5-MI son los que mejor responden y los CYP2C9-MP y CYP3A4/5-MU son los que peor responden a Atremorine, aunque todos los genotipos responden con un aumento significativo de los niveles de dopamina una hora después de la administración de Atremorine (5 g por vía oral).

De acuerdo con la información disponible y los ejemplos mencionados anteriormente, parece razonable suponer que el tratamiento personalizado de los pacientes con EP requiere la implementación de procedimientos farmacogenéticos y farmacoepigénéticos para optimizar la terapéutica (mejorando la eficacia y la seguridad).

Potenciales opciones antipatogénicas

Recientemente se han desarrollado varios fármacos que se dirigen a los mecanismos epigenéticos para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos (TND), y varios de ellos se están probando actualmente en ensayos clínicos. Además, varios bioproductos han mostrado importantes efectos biológicos para la posible prevención y tratamiento de la EP.

Algunos estudios destacaron una sobreexpresión del potenciador del homólogo Zeste 2 (EZH2) en los cerebros de pacientes con EP, lo que indica el posible papel patogénico de esta metiltransferasa en la EP. Mannino et al (2023) estudiaron los efectos neuroprotectores de GSK-343, un inhibidor de EZH2, en un modelo *in vivo* de degeneración dopaminérgica inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). El tratamiento con GSK-343 mejoró significativamente los déficits conductuales y redujo la alteración de las características distintivas de la EP. GSK-343 atenuó el estado neuroinflamatorio a través de la modulación de la vía canónica y no canónica NF- κ B/I κ B α , así como la expresión de citocinas y la activación de la glía, reduciendo también el proceso de apoptosis.

El proceso fisiopatológico de muchos trastornos del movimiento se inicia por la generación excesiva de ROS, disfunción mitocondrial, neuroinflamación y desequilibrio de neurotransmisores que conduce a la disfunción motora. Varios objetivos endógenos, incluido Nrf2, mantienen el equilibrio oxidativo en el cuerpo. La activación de la señalización de Nrf2 está regulada por la enzima glucógeno sintasa quinasa (GSK-3 β). En el citoplasma, la inhibición de GSK-3 β regula la proliferación celular, la homeostasis y el proceso apoptótico al estimular la vía del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), que está involucrado en la elevación de las enzimas antioxidantes celulares que controlan la generación de ROS. La activación de Nrf2 aumenta la expresión de elementos de respuesta antioxidante (ARE), como (Hemoxygenase-1) HO-1, que disminuye el estrés celular excesivo, la disfunción mitocondrial, la apoptosis y la degeneración neuronal, que es la principal causa de la disfunción motora. Se ha estudiado la neuroprotección mediada por GSK-3 β en diversos trastornos del movimiento a través de la vía antioxidante Nrf2/HO-1. Varios inhibidores de GSK-3 β y activadores de Nrf2/HO-1 han demostrado una sólida neuroprotección contra los trastornos motores.

Se ha informado que el telmisartán (TEL), un antagonista del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), ejerce efectos neuroprotectores en modelos animales de EP. El efecto del TEL sobre las disfunciones motoras y la degeneración dopaminérgica inducidas por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) se determinó mediante la investigación de las alteraciones en la expresión proteica del transportador de dopamina (DAT), la tirosina hidroxilasa (TH) y SYN en ratones C57BL/6J. También se estudió el papel del TEL en la expresión génica de factores neurotróficos como BDNF y GDNF y la expresión proteica del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2) y las proteínas ácidas fibrilares gliales (GFAP). En ratones tratados con TEL, se observó una fuerte correlación negativa entre la función motora y SYN, mientras que se observó una fuerte correlación positiva con la expresión de BDNF y GDNF. La TEL provocó una regulación negativa de las expresiones de SYN, GFAP y una regulación positiva de las de DAT, TH, VAMT2, BDNF y GDNF. Es probable que el sistema

renina angiotensina (RAS) del cerebro desempeña un papel crucial en la función motora y en la regulación de proteínas clave como SYN, BDNF y GDNF, DAT, TH, VMAT2 y GFAP en el parkinsonismo. TEL también se utilizó para estudiar los efectos del bloqueo de AT1R en las funciones astrocíticas y dopaminérgicas en un modelo murino crónico de parkinsonismo con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en ratones C57BL/6 J. TEL reguló negativamente de forma significativa las expresiones de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), TNF α e IL1 β y el contenido de óxido nítrico (NO). La regulación positiva de la expresión de GDNF y el aumento del contenido de glutatión (GSH) revelan los efectos mejoradores de TEL en las funciones astrogliales. TEL también reguló positivamente la tirosina hidroxilasa (TH), el transportador de dopamina (DAT) y el transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2), y mejoró el recambio de dopamina y restauró el rendimiento locomotor.

La nicotinamida (NAM) es la forma amida de la niacina y un precursor importante del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), que es necesario para el metabolismo energético y las funciones celulares. NAM mostró propiedades neuroprotectoras en un modelo MPTP de EP. MPTP aumentó la expresión de α -sinucleína 2.5 veces, disminuyó la tirosina hidroxilasa (TH) 0.5 veces y los niveles de transportadores de dopamina (DAT) hasta 0.5 veces en el cuerpo estriado y la pars compacta de la sustancia negra (SNpc), y perjudicó la función motora; y el tratamiento con NAM revirtió significativamente estas patologías similares a la EP. El tratamiento con NAM redujo el estrés oxidativo al aumentar la expresión del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) y la hemooxigenasa-1 (HO-1), y reguló la neuroinflamación al reducir los niveles del receptor tipo Toll 4 (TLR-4), el factor nuclear fosforilado- κ B, el tumor (p-NF κ B) y la ciclooxygenasa-2 (COX-2) en el cerebro de ratones con EP.

La patogenia de la EP también puede estar relacionada con el microbioma intestinal a través del eje microbioma-intestino-cerebro. Los receptores tipo Toll, especialmente el receptor tipo Toll 2 (TLR2) y el TLR4, son mediadores clave de la homeostasis intestinal. Además de su papel establecido en la inmunidad innata en todo el cuerpo, las vías de señalización de TLR2 y TLR4 dan forma al desarrollo y la función del intestino y el sistema nervioso entérico. TLR2 y TLR4 están desregulados en la EP y, por lo tanto, pueden identificarse como el núcleo de la disfunción intestinal temprana en la EP. La neuroinflamación está relacionada con la acumulación y agregación de α -sinucleína, el sello patológico primario de la EP. Los receptores tipo Toll 4 (TLR4) pueden tener implicaciones en el desarrollo y la progresión de la patología de la EP. El análisis de la expresión de TLR4 en la sustancia negra (SN) y el giro temporal medial (GTM) de pacientes con EP mostró una regulación positiva de la expresión de TLR4 en el SN y el GTM en pacientes con EP, que estuvo acompañada de una reducción en la expresión de α -sinucleína. La tinción positiva de TLR4 se co-localiza con pSer129- α -Syn en cuerpos de Lewy de neuronas DA en el SN, así como en neuronas piramidales en el GTM de donantes de EP. También existe una co-localización de TLR4 e Iba-1 en células gliales tanto de SN como de GTM. La mayor expresión de TLR4 en el cerebro con EP y la interacción entre TLR4 y pSer129- α -Syn pueden desempeñar un papel en la mediación de la respuesta neuroinflamatoria en la EP. El receptor tipo Toll 4 (TLR4) es un receptor de reconocimiento de patrones (PRR) y desempeña un papel importante en la promoción de la inmunidad del huésped. Las vías de señalización mediadas por TLR4 inducen la liberación de muchas citocinas inflamatorias. TLR4 es un mediador en la microglia que contribuye al daño de las neuronas DA en la SNpc. El estudio de TLR4 en un modelo de ratón MPTP/probenecid mostró que, en comparación con los ratones WT tratados con MPTP, la deficiencia de TLR4 atenuó significativamente los déficits motores inducidos por MPTP y la reducción de la expresión de la proteína TH en SNpc y el cuerpo estriado, suprimió la anomalía de α -sinucleína inducida por MPTP y la neuroinflamación mediada por el estrés oxidativo, la activación glial, NF- κ B y las vías de señalización del inflamasoma NLRP3.

Se ha identificado a la inflamación como un factor que contribuye a una cascada de eventos que pueden agravar la patología de la EP. Los inflamasomas, un grupo de complejos proteicos intracelulares, desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias innatas a diversas enfermedades. Las agregaciones de α -sinucleína pueden activar los inflamasomas, en particular el

tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos-repetición rica en leucina-dominio de pirina que contiene 3 (NLRP3), que exacerba la inflamación en el SNC al secretar citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-18 y la IL-1 β . La NLRP3 activada hace que la microglía y los astrocitos locales liberen IL-1 β adicional. A su vez, el proceso inflamatorio activado puede contribuir a la agregación adicional de α -sinucleína y la pérdida de células. Yu et al (2022) estudiaron los efectos beneficiosos de la aplicación transitoria de desflurano para mitigar la inflamación y disminuir la señalización asociada inducida por 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP) en ratones. La inhalación de desflurano durante 1 hora mejoró las disfunciones locomotoras de los ratones con EP al recuperar la pérdida de neuronas dopaminérgicas positivas para Iba1 y GFAP, desactivar las células microgliales y los astrocitos y disminuir las cantidades de citocinas inflamatorias (TNF- α).

Se ha demostrado que la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B) es un mecanismo común activado por neurotoxinas como la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), así como el lipopolisacárido bacteriano (LPS). La proteína α -sinucleína también puede contribuir a la neuroinflamación al activar los mastocitos. Los modelos de 6-OHDA de la EP identifican a la prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1) como uno de los contribuyentes a los procesos neuroinflamatorios en este modelo. El SNC utiliza las respuestas inmunitarias para combatir y eliminar patógenos; sin embargo, las respuestas inmunitarias hiperactivadas y prolongadas pueden provocar un estado neuroinflamatorio nocivo, que es uno de los mecanismos clave en la patogénesis de la EP.

Se ha demostrado que la gintonina, una glicolipoproteína derivada del ginseng, es neuroprotectora en varios trastornos neurológicos, como los modelos de EA y EP y las conductas similares a la depresión. La activación del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2/hemooxigenasa-1 (Nrf2/HO-1) con gintonina podría anular la neurotoxicidad asociada a la EP al modular la acumulación de α -sinucleína, la neuroinflamación y la muerte celular apoptótica en un modelo MPTP/MPP+ de EP.

Los efectos neuroprotectores de la gintonina se asociaron con la regulación de la vía Nrf2/HO-1, que moduló la expresión de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico sintasa y marcadores apoptóticos en la sustancia negra y el cuerpo estriado. La gintonina también redujo la acumulación de α -sinucleína en la sustancia negra y el cuerpo estriado del ratón.

La decocción Bushen-Jianpi (BSJPD) de la medicina tradicional china clásica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EP. El BSJPD aumenta el peso corporal de las ratas, mejora su coordinación motora, revierte la disminución de los niveles de TH en el SN y aumenta el nivel de expresión de DDC y HO-1 en el cuerpo estriado (ST), pero no afecta los niveles de TH en el ST en el modelo de PD. El BSJPD redujo la expresión de MAO-B en el ST en el modelo de PD, pero no tuvo un efecto significativo en COMT.



La astilbina (AST), un glicósido dihidroflavonol, es un ingrediente bioactivo importante en *Astilbe thunbergii*, *Engelhardia roxburghiana*, *Smilax corbularia* y *Erythroxylum gonocladum*, y se ha demostrado que tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y neuroprotectores en modelos MPTP-PD. La AST mejoró las funciones motoras deterioradas en ratones con EP inducida por MPTP, evitó las disminuciones inducidas por MPTP en los niveles de dopamina estriatal, redujo la pérdida de neuronas dopaminérgicas y la activación de la microglia y los astrocitos en la sustancia negra, suprimió la sobreexpresión de α -sinucleína y activó PI3K/Akt en el cuerpo estriado, y también evitó la reducción inducida por MPTP en la actividad total de superóxido dismutasa y glutatión en el cuerpo

estriado. La AST ejerce efectos neuroprotectores en ratones con EP inducida por MPTP al suprimir la gliosis, la sobreexpresión de α -sinucleína y el estrés oxidativo.

La bruceína D es un inhibidor de Notch con actividad anticancerígena que induce la apoptosis en varias células cancerosas humanas. La bruceína D es un eficaz antialimentario botánico para insectos con propiedades sistémicas excepcionales, que provoca una potente actividad inhibidora del crecimiento de plagas. La bruceína D inhibe la viabilidad celular y promueve la condensación de la cromatina, la población de células positivas para Anexina V y la apoptosis dependiente de caspasa en células H460 y A549. La bruceína D (BD) mejoró la función motora de los ratones y alivió la pérdida de neuronas dopaminérgicas inducida químicamente de la tirosina hidroxilasa (TH) en el área SNpc. Los tratamientos con BD reprimieron notablemente la neuroinflamación en SNpc al restringir la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B), acompañada de una actividad reducida de los astrocitos y las células microgliales. BD también mejoró el sistema antioxidante en ratones desafiados con MPTP, como lo demostró la superóxido dismutasa (SOD) y el glutatión (GSH) regulados al alza, y el malondialdehído (MDA) regulado a la baja en SNpc y el cuerpo estriado (STR). Los efectos antioxidantes del BD fueron regulados por la activación de la señalización del factor 2 relacionado con el factor nuclear E2 (Nrf2), lo que contribuyó a la expresión de señales derivadas del Nrf2, como la hemoxygenasa-1 (HO-1), la NAD(P)H: quinona oxidoreductasa 1 (NQO1) y la subunidad moduladora de la glutatión cisteína ligasa (GCLM). En neuronas de ratón desafiadas con MPP+, el BD exhibió efectos citoprotectores al mejorar el sistema antioxidante mediado por Nrf2 y eliminó la respuesta inflamatoria desencadenada por MPP+ al obstaculizar la activación de la señal NF- κ B. Los parámetros farmacocinéticos y los hallazgos de distribución en órganos demostraron que el BD mostró una función dirigida al tejido cerebral.

La esmilagenina (SMI) es una sapogenina esteroide liposoluble extraída de la hierba medicinal china tradicional Radix Asparagi, que se extrae de la raíz seca de Asparagus cochinchinensis (Lour.) Merr. La SMI aumentó significativamente la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en células SH-SY5Y intoxicadas con A β . La SMI mejoró la expresión del ARNm del BDNF, elevó el nivel global de H3AC y H4AC y aumentó la expresión de P300 en modelos de EA. La SMI podría aumentar los niveles de H3AC y H4AC en el promotor del promotor II y IV del BDNF, lo que indica que la SMI regula epigenéticamente la expresión del BDNF a través de la mejora de HAT. Los experimentos de comportamiento mostraron que los efectos de mejora de la SMI sobre el deterioro cognitivo se eliminaron después de la inhibición de P300 en ratones APP/PS1. El SMI mostró efectos neuroprotectores al aumentar la expresión de la proteína P300, regular positivamente los niveles de acetilación de histonas en la región promotora del BDNF y promover su transcripción.

Se ha descubierto que los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (PUFA) ejercen efectos neuroprotectores. El BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y el GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea celular glial) tienen un papel fundamental porque ambos están involucrados en la diferenciación, supervivencia y sinaptogénesis de las neuronas. Ceccarini et al (2022) estudiaron el papel potencial de dos PUFA, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), en la expresión de BDNF y GDNF en la línea celular SH-SY5Y. El EPA fue capaz de reducir el efecto neurotóxico de la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) *in vitro*, restablecer la función mitocondrial y aumentar la expresión de BDNF y GDNF a través de mecanismos epigenéticos. El DHA no mostró efectos significativos.

Se cree que las acumulaciones de α -sinucleína "enmascaran" los sitios de acetilación en las proteínas histonas, inhibiendo la acción de las enzimas histona acetiltransferasa (HAT) en su equilibrio con las histonas desacetilasas (HDAC), desregulando así el control dinámico de la transcripción génica. El desequilibrio en las acciones de las HAT/HDAC en la EP podría rectificarse con el uso de inhibidores de HDAC, limitando la desregulación de la transcripción y ayudando a la homeostasis neuronal y la neuroprotección. El desarrollo de la EP está asociado con aumentos dependientes de Braak en la acetilación de histonas. La progresión de la enfermedad está asociada con marcadores reducidos de neuronas dopaminérgicas y marcadores aumentados de microglia activada. *In vitro*, las neuronas

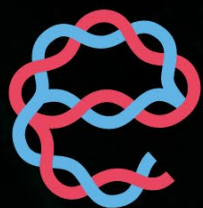
dopaminérgicas en degeneración muestran hipoacetilación de histonas, mientras que la microglía activada muestra hiperacetilación de histonas. Esto sugiere que el aumento dependiente de la enfermedad en la acetilación de histonas observado en casos humanos de EP es probablemente una combinación de las contribuciones tanto de las neuronas dopaminérgicas en degeneración como de la microglía activada infiltrada. El HDAC SIRT 2 se ha implicado cada vez más como un nuevo objetivo para la mediación de la neuroprotección en la EP. La expresión de SIRT 2 en la SNpc de cerebros con EP permanece relativamente sin cambios con respecto a los controles y la inhibición de SIRT 2, a través del tratamiento con AGK2 de cultivos neuronales y microgliales, da como resultado la neuroprotección de las neuronas dopaminérgicas y la activación reducida de las células microgliales. La acetilación de histonas se altera de forma dependiente de la enfermedad en la EP, probablemente debido a los efectos de la neurodegeneración dopaminérgica y la infiltración microglial. Dada la naturaleza estable de la expresión de SIRT 2 con la enfermedad y los efectos del tratamiento con inhibidores de SIRT 2 sobre las neuronas dopaminérgicas degenerativas y la microglía activada detectada *in vitro*, Harrison et al (2017) propusieron que los inhibidores de SIRT 2 podrían ser una opción potencial para el tratamiento de la EP. Dado que la hipoacetilación de histonas está asociada con la EP, su corrección podría ser neuroprotectora. Para probar esta hipótesis, Harrison et al (2015) utilizaron el fármaco antiepiléptico valproato de sodio, un conocido inhibidor de la histona desacetilasa (HDACI), en el modelo de la EP en ratas con lactacistina. A pesar de producir un patrón distinto de remodelación estructural en el cerebro sano y en el cerebro con lesión por lactacistina, la administración tardía de valproato indujo una neuroprotección/restauración dependiente de la dosis contra la neurotoxicidad por lactacistina, caracterizada por el alivio del déficit motor, la atenuación de los cambios morfológicos cerebrales y la restauración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. El valproato alivió la hipoacetilación de histonas inducida por lactacistina e indujo la regulación positiva de los factores neurotróficos/neuroprotectores cerebrales.

Los trastornos en la transmisión monoaminérgica en la sustancia negra con señalización alterada en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal son características principales de la EP. El sulfuro de hidrógeno (H₂S) se ha utilizado para tratar la EP debido a su naturaleza redundante en la regulación de varias señales neuronales. El H₂S podría ejercer una acción protectora a través de la inhibición de la acetilación de histonas epigenéticas. La inducción de la EP en ratas demostró un estrés oxidativo elevado con una disminución de las enzimas antioxidantes, en paralelo con un aumento de las citocinas proinflamatorias y de los mediadores inflamatorios en el cuerpo estriado. Se encontraron niveles elevados de dopamina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), transcripción de ARNm de HDAC-2, -3, -4, -6 y desacetilasa de histona total (HDAC) con niveles reducidos de acetiltransferasa de histona (HAT) en los tejidos cerebrales de ratas con EP. La exposición al H₂S revirtió estas alteraciones con una actividad reducida de HDAC. Las ratas con EP tratadas con un inhibidor de HDAC mostraron un aumento dramático en el nivel de tirosina hidroxilasa, con un nivel disminuido de proteína ácida fibrilar glial, α -sinucleína, factor de necrosis tumoral α y otras citocinas.

También se ha propuesto el trasplante de células madre como una posible terapia para la EP.

Bibliografía

Cacabelos R (Ed). Pharmacoeugenetics. Second Edition. Academic Press/Elsevier, 2025.



eurospes
health



Voces

Una mañana de domingo. *Miguel Nieto*

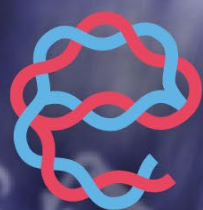
Salgo por la mañana ayer domingo, cuando en media España tiritan de frío y juegan a pídola con los carámbanos, cuando aquí se me aparece una mañana cegadora. Y cálida. El mar juega a ser lámina, azul y a ratos un poco verdosa, y el runrún, o más bien el flash flash del agua casi me enjuaga los tobillos; o eso me parece, porque estoy sentado con los pies colgando bajo el paseo marítimo a la altura de la estatua de La Venus. Por encima de mi cabeza la gente pasea como en un bostezo, y yo me embobo mirando al mar. Viéndolo ir y venir con la tranquilidad de los que bordonean su orilla. Respiro. Hay que entrecerrar los ojos aunque me he puesto las gafas de vender cupones. Todo transcurre lento, aunque no a cámara lenta porque los niños que se ven al fondo corretean y chillan con ganas. Como si los Reyes Magos les hubieran mangado los juguetes que les trajeron hace poco, y los padres salieran en su auxilio para recuperarlos. Pero los gritos llegan con sordina. Amortiguados. Nada se superpone al mecido de una mar en la que, en el horizonte último, ya se percibe una franja más intensa de azul. De azul oscuro, que indica viento. Más pronto que tarde desembocará el Poniente. Lo sabes, pero ahora todo está en calma quizá porque nada es lo que parece. Crudo invierno, dicen las isobaras, y aquí no se nota.

Cuesta un poco levantarse, que la agilidad de la juventud queda lejos y la torpeza se va adueñando de tus miembros y, quizá, de tu mente, que en realidad es lo único que te preocupa. Sin embargo, subes a buen ritmo las escaleras y los paseantes, que ya a esta hora demasiado tardía son muchos, charlan y miran al frente. Quizá al porvenir, quien sabe. Tú te enredas con el pasado, con el antes, porque hay que levantarse más temprano, a esa hora de malvas y brumas, en la que aún no se atisba Gibraltar. El horizonte diáfano en el que se ve hasta la costa africana es precioso, pero no tiene el encanto de los amaneceres tibios de luz. De los amaneceres en los que aún roncan los jureles y las gaviotas permanecen en sus cornisas. Hoy toca, no sabes muy bien por qué, tomarte un día de respiro. O, bueno, sí lo sabes porque en estas semanas pasadas todo ha sido precipitación y exceso. De abrazos, besos, felicitaciones y turroneos lo que, tienes que reconocerlo, se ha hecho pesado. No hasta el punto de contrariarte, pero tanta celebración empacha. Por eso el cuerpo pide bajar el diapasón y dejarse llevar por la modorra. Parada y fonda en la lectura, te dices. ¿Por qué no?

El árbol está apagado pero sigue ahí, a la entrada del piso, como si no supiera que Oriente ya se fue. Que el cometa ya pasó. Este año optaste a última hora, igual para que no descubrieran que tienes alma de Grinch, por uno pequeño con las luces incorporadas. No era cuestión de ponerse a engancharle lamparitas. No sirves. Así que te acercaste al chino más hortera del barrio y compraste uno que creíste elegante. En el embalaje parecía un abeto nevado pero cuando lo enchufaste, el rellano se iluminó de gominolas. Aún así, por pereza, lo dejas encendido todo el día. Incluso de madrugada, cuando Bing Crosby acuna tus ronquidos aunque sueñes música de Marsalis.

Habrás que quitarlo, como el misterio que tu madre te conminó a poner, al que peregrinan en vez de camellos tortuguitas de madera de tu colección. Belén es tierra de milagros, pero no tanto. Te has propuesto parada y fonda de lectura, pero te equivocas. Echas mano del periódico y la vida sigue igual de malnacida. No era eso, no. Basta de incendios, bombas y muerte. Dejas de leer. Haya paz. Y la buscas en los fogones.

Un caldo, qué mejor. Verde, quizá. O no, mejor de pollo, que no hay ganas de cocinar. Tienes a mano uno preparado, de esos que se presumen abre fácil pero necesitan de tijera si no quieres ponerte perdido. Con ingredientes cien por cien naturales. Sin conservantes, ni colorantes. Sin gluten. Sin sal. Bajo en calorías. A fuego lento. Como nuestras abuelas. Ya. ¿Desde cuando nuestras abuelas cocinaban ollas tan quisquillosas? ¿Qué sopa no tenía un hueso añejo, una costilla, un cuarto de gallina, laurel, sal gorda, un chorreón de Montilla...? Otros tiempos. Con más chicha y más limones con los que rematarás esta desgracia de consomé. Pero bueno, algo calentito viene bien, que dicen que Manchuria se nos viene encima. ¿Qué tal unas espinacas? Te miras el bíceps ausente y te dices que sí, que más vale. Pero no. Mala suerte. No hay espinacas en el congelador. Hierves, sirves en un cuenco, pones la tele y sale un anuncio de chefs celebrities haciendo bizcochos, o algo parecido. Sorbes el consomé, y te tienes que reír con este domingo que, a falta de espinacas, te deja una cara de acelga.



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 pharmacoeigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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 Pharmacoeigenetics. *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. Pharmacoeigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoeigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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 pharmacoeigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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), *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoeigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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. Pathoeigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoeigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. 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

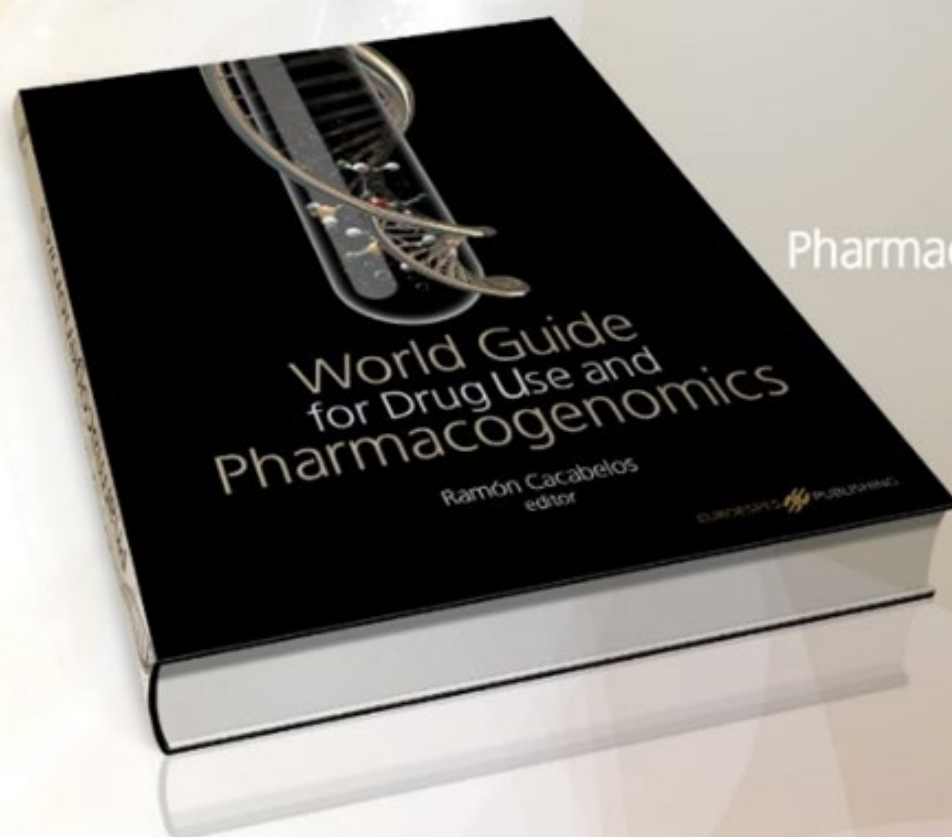
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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)

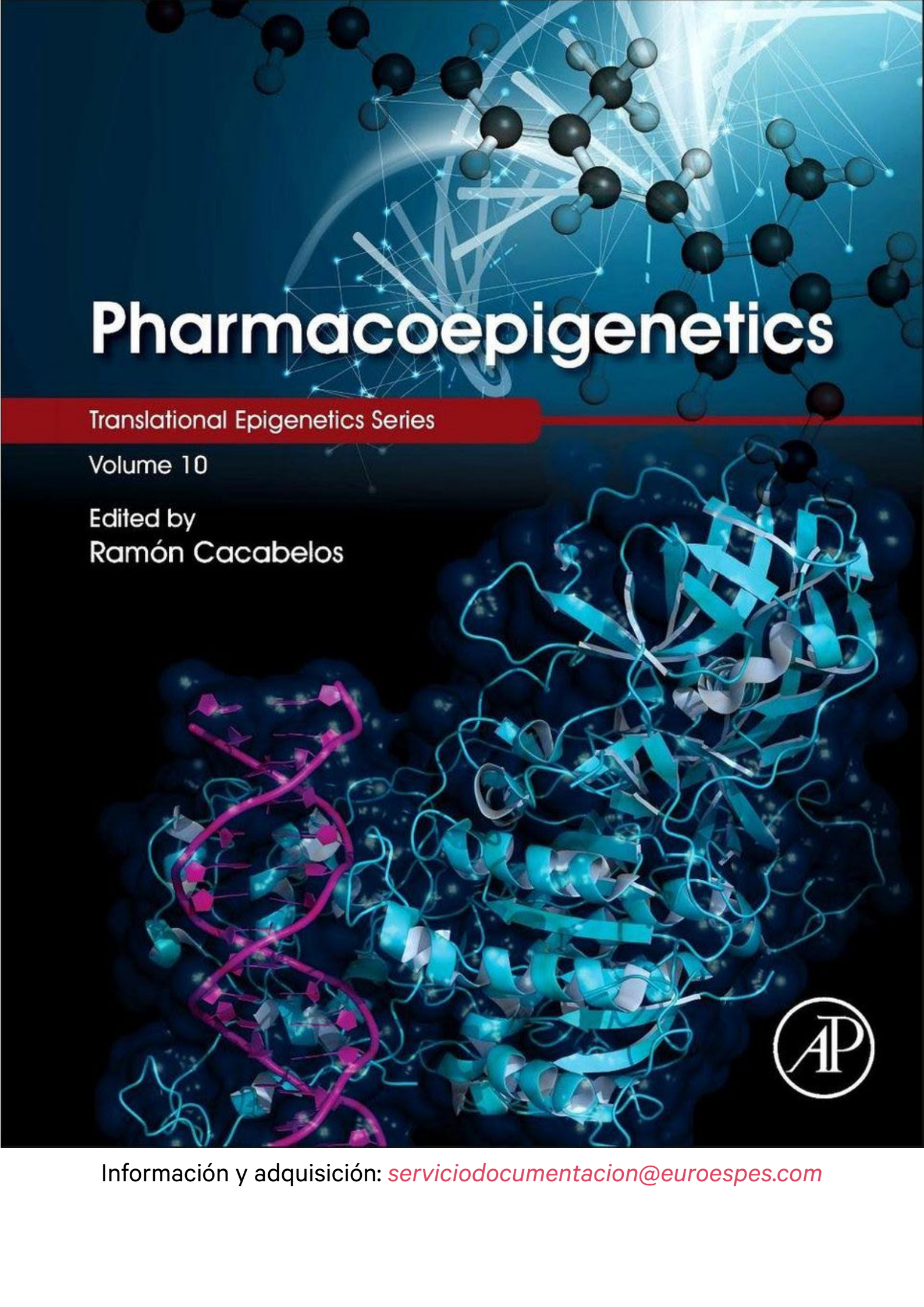
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

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. A large, glowing blue sphere is visible in the upper left. The overall color scheme is dark blue with highlights from the molecular models.

Pharmacoepigenernetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

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

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com