

GenT

The EuroEspes Journal

PARKINSON



La Medicina Genómica en la prevención y tratamiento del Ictus



Impacto de la edad y otros factores de riesgo en la osteoporosis



Sensibilidad alimentaria: ¿Qué alimentos causan más problemas en nuestra población?



euroespes

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

/ GENOMIC MEDICINE
MEDICINA GENÓMICA /



/ PERSONALIZED MEDICINE
MEDICINA PERSONALIZADA /

Prevención

Diagnóstico
precoz
y predictivo

Tratamiento
personalizado

PLANES DE PREVENCIÓN PARA:

Demencia/**Enfermedad de Alzheimer**

Riesgo Cerebrovascular/Ictus

Riesgo Cerebral para **Altos Ejecutivos**

Riesgo Cerebral para **Deportistas** de Élite

Síndrome Metabólico

Fracaso Escolar

Poblaciones con **Alto Riesgo** familiar
para otras enfermedades
(Cáncer, Hipertensión, Diabetes,
Hipercolesterolemia, Cefaleas, Cardiopatías...)

T. (+34) 981 780 505
F. (+34) 981 780 511

info@euroespes.com
www.euroespes.com

Santa Marta de Babío
15165 Bergondo · A Coruña



Farmacogenómica en trastornos neuropsiquiátricos

Reducir Discapacidad y Costes

LOS TRASTORNOS neuropsiquiátricos representan el tercer problema de morbilidad mundial, y los psicofármacos se encuentran entre los medicamentos más prescritos en cualquier latitud. Los dos problemas más graves de las enfermedades del cerebro, aparte de su alta prevalencia, son su coste y la enorme tasa de discapacidad que generan en la población afectada. A mayores, el nivel de eficacia terapéutica, con fármacos convencionales, no supera el 20-30%, en función de la naturaleza de cada enfermedad.

El progreso de la medicina genómica en los últimos años se postula como una incipiente solución para mejorar aspectos tan importantes como (i) el conocimiento etiopatogénico de muchos trastornos cerebrales, cuyas causas siguen siendo enigmáticas; (ii) el establecimiento de un diagnóstico precoz con biomarcadores fiables; (iii) la personalización del tratamiento para optimizar la eficacia de los medicamentos, reducir efectos secundarios y minimizar costes colaterales; y (iv) implementar programas preventivos para reducir las tasas de prevalencia e incidencia.

De todo lo que la medicina genómica puede aportar a la neurociencias clínicas que atienden los problemas del cerebro, la farmacogenómica es el área de mayor impacto inmediato. Esta nueva disciplina, bautizada como "Farmacogenética" por Vogel en 1959, ha experimentado un progreso espectacular en los últimos años, aportando un beneficio neto a la medicina, al permitir personalizar tratamientos de alto coste y larga duración, en los campos de la cardiología, oncología y neuropsiquiatría, cuyas patologías representan cerca del 80% de las muertes en el mundo desarrollado. Desde los trabajos pioneros de Bönicke y Reif, Carson, Kalow y Staron, y Motulsky en los años cincuenta, entre 1967 y 1973 Sjöqvist y colaboradores fueron los primeros en demostrar que la eficacia y la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos dependía claramente de factores genéticos individuales. Desde entonces, miles de publicaciones científicas han demostrado que la farmacogenómica es responsable del

80-90% de la seguridad y eficacia de cualquier fármaco. Y esto es especialmente importante en enfermedades cerebrales, cuyos tratamientos farmacológicos son crónicos y no están exentos de riesgos y toxicidad añadida. Estudios recientes demuestran que la implementación de programas farmacogenéticos para personalizar el tratamiento en enfermedades prevalentes permitiría reducir el gasto farmacéutico en más de un 30% y reducir los efectos secundarios en cerca de un 50%.

DALYs globales y un 22.9% de los YLDs. Entre las ENPs, los trastornos mentales representan un 56.7% de DALYs, seguidos de los trastornos neurológicos (28.6%) y el consumo de sustancias ilícitas (14.7%).

“De todo lo que la medicina genómica puede aportar a la neurociencias clínicas que atienden los problemas del cerebro, la farmacogenómica es el área de mayor impacto inmediato.”

Las enfermedades neuropsiquiátricas (ENPs) (trastornos mentales, neurológicos y drogadicción) son uno de los problemas más importantes de salud a nivel mundial en términos de morbilidad y discapacidad, lo cual se mide con los indicadores DALYs (*disability-adjusted life years*), YLDs (*years lived with disability*) y YLLs (*years of life lost*). Las ENPs representan un 10-15% de la carga nosológica mundial. Un 30% de todos los YLDs se asignan a las ENPs, especialmente depresión (11.8%), alcoholismo (3.3%), esquizofrenia (2.8%), trastorno bipolar (2.4%), y demencia (1.6%). La proporción de la carga nosológica global aumentó del 7.3% al 10.4% de 1990 al 2010, con un incremento absoluto de DALYs por ENPs (de 182 a 258 millones de DALYs, junto con un alto incremento de muertes y suicidios). A nivel mundial, el porcentaje de DALYs por ENPs es el siguiente: 5.3% esquizofrenia, 41.9% depresión, 2.2% trastornos de conducta, 2.3% ansiedad, 1.6% autismo, 0.2% déficit de atención con hiperactividad, 0.4% discapacidad intelectual (retraso mental), 8.7% migraña, 6.8% epilepsia, 4.4% demencia, 6.9% alcoholismo, 7.8% drogadicción. Las ENPs contabilizan un 7.4% de los

Se estima que el coste global por ENPs para 2030 equivaldrá a unos \$6 billones, con 8 millones de muertes anuales debidas a trastornos mentales. Aproximadamente, unos 127 millones de europeos sufren trastornos cerebrales, con un coste anual de €386.000 millones, de los cuales €135.000 millones representan costes directos en atención médica (€78.000 millones en ingresos hospitalarios; €45.000 millones en consultas externas; €13.000 millones en costes farmacéuticos), €179.000 millones en costes indirectos (pérdida de días de trabajo, pérdida de productividad, discapacidad permanente), y €72.000 millones en costes directos no-médicos. En Europa, los trastornos mentales suponen un coste promedio de €240.000 millones (un 62% del coste total, excluyendo a las demencias), seguidos de los trastornos neurológicos, con unos €84.000 millones de coste, equivalente a un 22% del total.

La depresión es el tercer problema de salud mundial, con una prevalencia del 5-10% en mujeres y del 2-5% en hombres, y un riesgo vital del 10-25% en mujeres y del 5-12% en hombres.



VII euroespes
ANNUAL CONFERENCE

IV Meeting World Association of Genomic Medicine
I Meeting Spanish Society of Genomic Medicine

Medicina Personalizada de los Trastornos Neurodegenerativos
(ALZHEIMER-PARKINSON)

Personalized Medicine of Neurodegenerative Disorders
(ALZHEIMER-PARKINSON)

9:00-9:30 **Recepción y registro / Reception/Registration**

9:30-10:00 **Acto de Apertura / Opening Remarks**

Ramón Cacabelos (President, World Association of Genomic Medicine, WAGEM)
Antonio Rodríguez (Managing Director, EuroEspes Group)
Javier Casal (Secretary, EuroEspes Administration Board)
Juan C. Carril (Secretary, Spanish Society of Genomic Medicine)
Óscar Teijido (Secretary, World Association of Genomic Medicine)

10:00 **La aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica promueve el desarrollo de herramientas bioinformáticas sencillas**
Application of pharmacogenomics in clinical practice compels development of user-friendly bioinformatics tools

Andrius Baskys. Orange County Health Care Agency, St. Ana, California, Riverside Psychiatric Medical Group, Riverside, California, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee and MoodNote LLC, Newport Beach, California, USA.

10:30 **Genómica de enfermedades cerebrovasculares / Genomics of Cerebrovascular disorders**

Juan C. Carril. Department of Genomics and Pharmacogenomics, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

11:00 **Epigenética de enfermedades neurodegenerativas / Epigenetics of Neurodegenerative disorders**

Óscar Teijido. Department of Medical Epigenetics, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

11:30 **Descanso / Break**

12:00 **Cartografía cerebral y topografía óptica de la demencia: Correlaciones genómicas**
Brain mapping and optical topography mapping of dementia: Genomic correlations

Iván Tellado. Department of Digital Diagnosis, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

12:30 **Catálogo nutracéutico de EuroEspes Biotechnology: Estrategias biotecnológicas para enfermedades prevalentes**
Nutraceutical portfolio of EuroEspes Biotechnology: Biotechnological approaches to prevalent disorders

Lucía Fernández-Novoa. Health Biotechnology, EuroEspes Biotechnology, Bergondo, Corunna, Spain.

13:00 **Propiedades pleiotrópicas de Mineraxin en estado perimenopáusico / Pleiotropic properties of Mineraxin in perimenopausal conditions**

Lola Corzo. Clinical Biochemistry, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

13:30 **Nuevas estrategias terapéuticas y farmacogenómica de la enfermedad de Parkinson**
Novel therapeutic strategies and pharmacogenomics of Parkinson's disease

Ramón Cacabelos. EuroEspes Biomedical Research Center, Institute of Medical Science and Genomic Medicine, Bergondo, Corunna, Spain.

14:00 **Comida / Lunch**

16:00 **Traumatismo cerebral ligero y síndrome post-conmocional: Descripción clínica, criterio neuropatológico y potencial estrategia de intervención farmacogenómica**
Mild traumatic brain injury (mTBI) and post-concussive syndrome (PCS): Clinical description, neuropathological criteria and a proposed pharmacogenomic intervention strategy

Steve Sclan. PsychKorr, Inc., Jacksonville, Florida, USA.

16:30 **Efectos antitumorales de Antigan / Antitumoral effects of Antigan**

Iván Carrera. Health Biotechnology, EuroEspes Biotechnology, Bergondo, Corunna, Spain.

17:00 **Enfermedad cardiovascular y nuevos fármacos anticoagulantes**
Cardiovascular disease and novel anticoagulant drugs

Juan C. Yáñez. Department of Cardiology, Corunna University Hospital, Corunna, Spain.

17:30 **Influencia de los factores genómicos en trastornos oftalmológicos / Influence of genomic factors in ophthalmological disorders**

Carlos Sevillano. Neuro-Ophthalmological Unit, EuroEspes Biomedical Research Center, Corunna, Spain.

18:00 **Descanso / Break**

18:30 **Avances en la vacuna del Alzheimer: EB-101 / New insights into Alzheimer's disease immunization: EB-101**

Iván Carrera. Health Biotechnology, EuroEspes Biotechnology, Bergondo, Corunna, Spain.

19:00 **Rinosinusitis: Edad, sexo, imagen y genómica / Rhinosinusitis: Age, gender, imaging and genomics**

Lucía Lopez. Department of Radiology, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

19:30 **Base de datos EuroPharmaGenics (EPG) / The EuroPharmaGenics (EPG) DataBase**

Juan C. Carril. Department of Genomics and Pharmacogenomics, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Corunna, Spain.

20:00 **Acto de Clausura / Closing Remarks**

Según el *National Health and Nutrition Examination Survey*, cerca de un 8% de las personas mayores de 12 años (6% hombres y 10% mujeres), refieren haber sufrido algún episodio de depresión, con 13 casos de suicidios por 100.000 habitantes. La depresión es la enfermedad mental más prevalente. En Estados Unidos se estima que afecta un 26% de la población americana. Para el 2020, la depresión será la segunda causa de discapacidad mundial más importante, después de la discapacidad causada por la enfermedad cardiovascular.

La prevalencia mundial de esquizofrenia es del 0.5-1%, con un primer episodio a los 21 años en hombres y a los 27 en mujeres. Un tercio de los esquizofrénicos experimentan algún intento autolítico, y uno de cada diez logran quitarse la vida. El coste global por esquizofrenia en USA es de \$6.000 millones.

Los trastornos de ansiedad (crisis de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobias) se encuentran entre las categorías de trastorno mental más frecuentes en la población, con una prevalencia del 10-15% y un coste anual de más de \$40.000 millones en USA.

Los costes directos por tratamiento farmacológico de los trastornos mentales representan un 1-2% del total de los costes en salud; y se estima que la pérdida de ingresos debida al padecimiento de algún trastorno mental supone unos \$193.200 millones al año.

La demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular) y la enfermedad de Parkinson se encuentran entre las 15 enfermedades con mayor carga socioeconómica. Alzheimer y Parkinson son las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes y más discapacitantes. Los trastornos neurológicos constituyen un 5.5% de YLDs (42.9 millones de YLDs), con migraña, epilepsia y demencia representando más del 50% de todos los YLDs neurológicos (2.9% de los YLDs globales). Aproximadamente, unos 45-50 millones de personas sufren de-

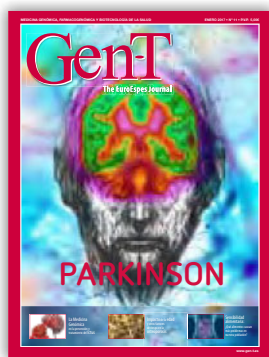
mencia actualmente (75 millones en 2030, 145 millones en 2050), con 7.7 millones de nuevos casos al año. El coste global por demencia en USA supera los \$604.000 millones, equivalente a un 1% del PIB. La enfermedad de Alzheimer cuesta \$226.000 millones anuales en USA y €160.000 millones en Europa (un 10-20% de este coste se va en gasto farmacéutico). Para el 2050, el coste por Alzheimer en personas mayores de 65 años será de \$1.100 billones; y el coste estimado entre 2015 y 2050 ascenderá a los \$20.800 billones.

“ Para el 2020, la depresión será la segunda causa de discapacidad mundial más importante, después de la discapacidad causada por la enfermedad cardiovascular.”

Más del 75% de la población del mundo desarrollado es consumidor habitual de fármacos. Las 10 categorías farmacéuticas de máximo consumo en la población norteamericana son: analgésicos, hipolipemiantes, antidepresivos, inmunoestimulantes, antidiabéticos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antiagregantes plaquetarios, bloqueantes beta-adrenérgicos, broncodilatadores y anticonvulsivos. Los antidepresivos han sido los fármacos más consumidos en la pasada década. Desde 1988 hasta el 2008, el consumo de antidepresivos aumentó un 400%. Un 11% de los norteamericanos toman antidepresivos habitualmente. El consumo de estos fármacos es muy variable en los diferentes países europeos, donde la estadística es menos fiable; pero lo que sí parece cierto es que sólo el 30-40% de los pacientes depresivos acaban curándose con antidepresivos. La tasa de coste-efectividad en el tratamiento de ENPs fluctúa entre \$100 y \$2000 por cada año de vida ganado; sin embargo, el nivel de efectividad suele ser inferior al 30%.

Aunque las cifras son francamente alarmantes y el impacto sobre la salud no debiera dejar impasible a nadie, es curioso ver que en el último informe encargado por el Banco Mundial a expertos internacionales (Patel, 2015), no existe la más mínima mención a nuevas estrategias basadas en la genómica para combatir las ENPs, tanto desde el punto de vista terapéutico como desde la perspectiva de la prevención. Se ve que a los lobbies financieros e industriales les preocupa más constatar el consumo que las necesidades de soluciones para dar respuesta al tercer problema de salud mundial. Un atenuante sería que los expertos elegidos no sean los adecuados o que el conocimiento de la genómica, como arma predictiva y terapéutica, todavía no haya calado lo suficiente en el curriculum médico o en los programas de formación continuada (más basados en reciclar que en avanzar hacia nuevas formas de conocimiento).

Esta actitud poco responsable, no debiera ser secundada por las administraciones públicas, las compañías de seguros, la industria farmacéutica y la comunidad científica. De lo contrario, que no se extrañe nadie de que cuando empiece a rugir el dragón que se esconde en las entrañas del ciberespacio, se les acuse de cómplices.



Editor-Jefe

RAMÓN CACABELOS

Director

JUAN CARLOS CARRIL

Secretaría Técnica

PABLO CACABELOS

Comunicación

MAR PRADA

Calidad

MATILDE FERNÁNDEZ

Administración

ANTONIO RODRÍGUEZ
BELÉN ESPARZA

Diseño y Producción

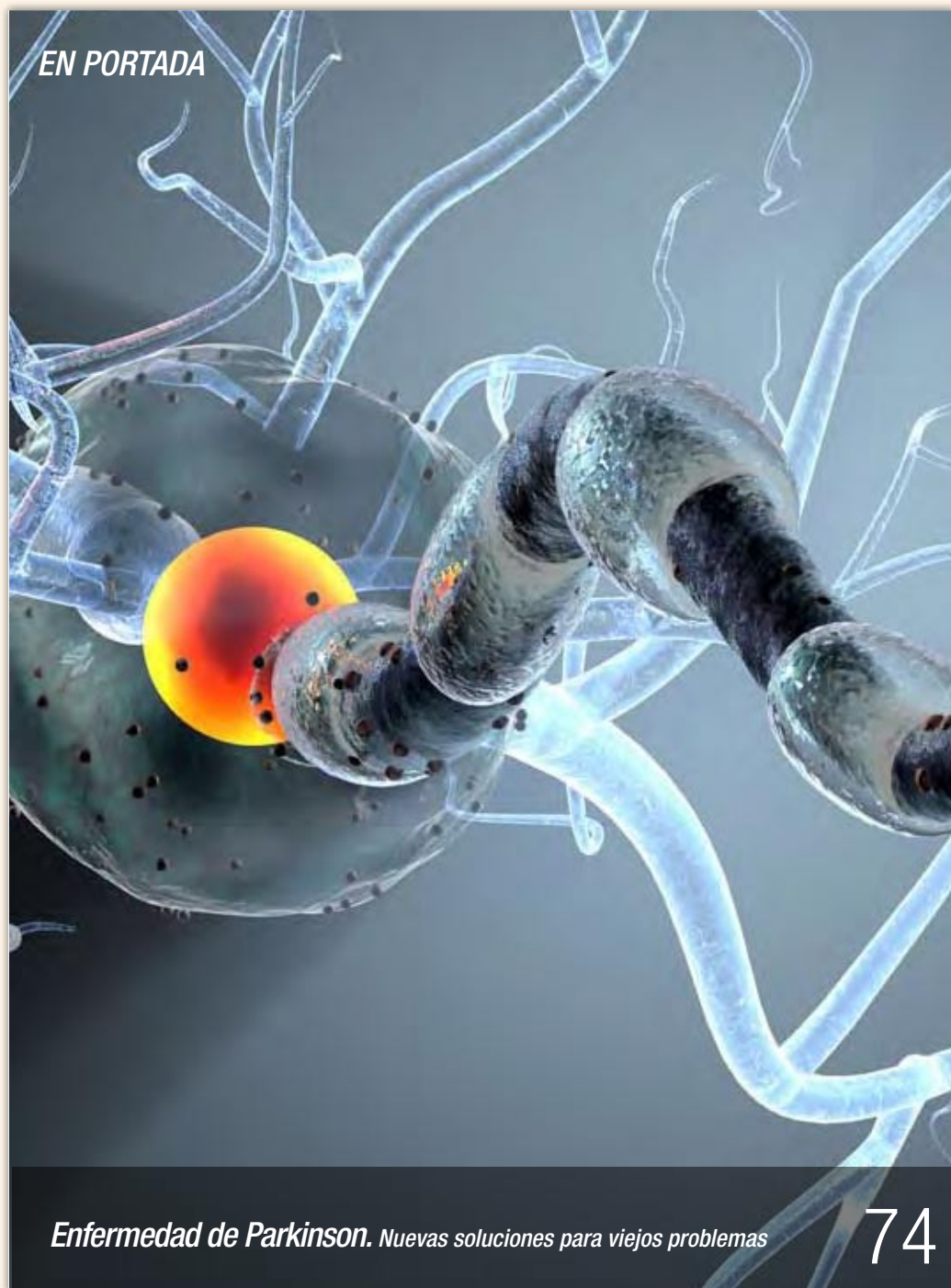
PATRICIA RODRÍGUEZ

Base Datos

PABLO GONZÁLEZ
PEDRO IGNACIO LÓPEZ

Edición y Producción

EUROESPES PUBLISHING
EDIF. EUROESPES, P1
SANTA MARTA DE BABÍO S/N
BERGONDO, 15165-CORUÑA
info@euroespespublishing.com
www.euroespespublishing.com



CONSEJO EDITORIAL: Gjumrakch Aliev Stress Oxidativo Ramón Cacabelos Medicina Genómica Carlos Sevillano Neuro-Oftalmología Iván Carrera Neurociencias Juan Carlos Carril Genética Humana y Genética Forense Lola Corzo Bioquímica Médica y Tecnología Analítica Óscar Teijido Epigenética Médica José Augusto García-Agúndez Farmacogenómica Salvador Harguindey Cáncer Francisco Javier Jiménez-Gil Neurología Lucía Fernández-Novoa Biotecnología de la Salud Francesco Marotta Envejecimiento Antonio Moreno Neuroimagen Rodolfo Rodríguez Neurocirugía Ramón Segura Cirugía Vascul ar José Miguel Sempere Inmunología Manuel Suárez Tembra Medicina Interna Masatoshi Takeda Psiquiatría y Psicogeriatría Iván Tellado Diagnóstico Digital Juan Carlos Yáñez Cardiología Francisco López Muñoz Farmacología Básica y Clínica Juan del Coso Ciencias del Deporte José Luis Marco-Contelles Química Orgánica Alejandro Romero Biología Celular.

Gen-T no se responsabiliza de las opiniones y criterios emitidos por los autores, reservándose la propiedad de los trabajos publicados. Queda expresamente prohibida la reproducción parcial, literaria o iconográfica de cualquier contenido sin previa autorización del editor.

ISSN: 1888-7937 Depósito Legal: C 713-2007. Impreso en España.

www.gen-t.es



Atremorine: Neuroprotección dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson

55



Genética y estrabismo

115



Sinusitis en Diagnóstico por imagen

119



Sensibilidad alimentaria: ¿Qué alimentos causan más problemas en nuestra población?

125

Opinión

03 Editorial

Noticias

06 Noticias EuroEspes

Ciencia

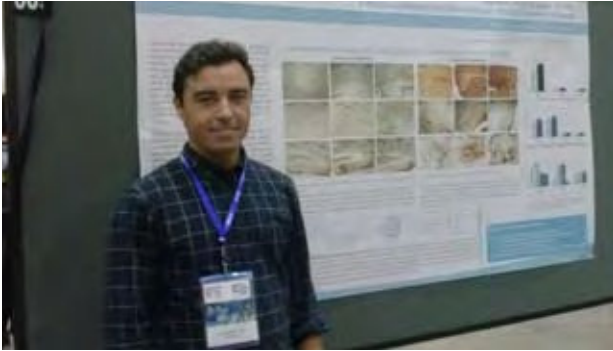
- 17 La Medicina Genómica en la prevención y tratamiento del Ictus
- 39 Interrogando al epigenoma para desvelar los secretos de la neurodegeneración
- 55 Atremorine: Neuroprotección dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson
- 67 El neurotransmisor dopamina y sus funciones en el sistema nervioso
- 74 Enfermedad de Parkinson. Nuevas soluciones para viejos problemas
- 97 Envejecimiento cerebral: Principales rasgos edad y genotipo-dependientes
- 105 Impacto de la edad y otros factores de riesgo en la osteoporosis
- 115 Genética y estrabismo
- 119 Sinusitis en Diagnóstico por imagen
- 125 Sensibilidad alimentaria: ¿Qué alimentos causan más problemas en nuestra población?
- 135 Cuidamos directivos: predecir riesgos para ganar en salud

Res Sacra Consilium

141 Al Pueblo

Presentamos nuestros avances en nutraceutica, transgénesis y Alzheimer en el Congreso Mundial de Biotecnología de Boston

El grupo EuroEspes participó el pasado mes de agosto en el congreso mundial de biotecnología (DDTWC 2016) celebrado en Boston (EEUU). El departamento de Biotecnología de la Salud liderado por el Dr. Cacabelos y el Dr. Carrera ha presentado a la comunidad científica internacional los resultados de investigación preclínica resultante del estudio de tres proyectos internos como AtreMoline, ratones triple transgénicos de Alzheimer y la vacuna EB-101 contra el Alzheimer. Con una participación de cerca de 800 investigadores de todo el mundo, los trabajos de investigación presentados por el Grupo EuroEspes tuvieron una gran acogida y despertó enorme interés en los diferentes campos del conocimiento. Es de destacar el impacto comercial a nivel internacional que dicho evento generó para la marca del grupo EuroEspes y su legado en el mundo científico.



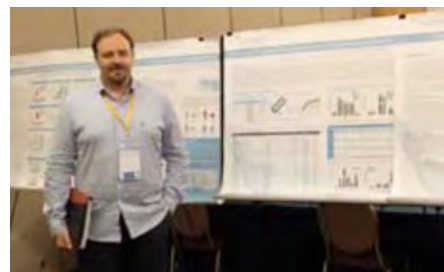
EuroEspes con los médicos de atención primaria

El grupo EuroEspes participó el pasado mes de Octubre en el congreso nacional de atención médica primaria (38º Congreso Nacional SEMERGEN) celebrado en Santiago de Compostela. El Dr. Carrera, representando al grupo EuroEspes, expuso los productos y servicios biomédicos del grupo en el stand promocional del 'Cluster de Saude', junto con otros socios del cluster. El congreso tuvo una altísima asistencia (médicos de atención primaria) y nuestros productos fueron muy bien valorados por todos los que se acercaron al expositor. Recibimos un gran número de solicitudes de información detallada sobre los diferentes productos que se exponían, de los cuales la gran mayoría se interesaba por los nutraceuticos (50%), los test FIS (30%) y la tarjeta farmacogenética (20%).



El Grupo EuroEspes presenta ocho de sus trabajos más relevantes en el 4º Congreso Internacional de Medicina Personalizada celebrado en Phoenix

El Grupo EuroEspes, liderado por el Dr. Ramón Cacabelos, participó el pasado mes de Septiembre en el "4th International Conference on Predictive, Preventive and Personalized Medicine", celebrado en Phoenix, Arizona (EEUU). El Dr. Ramón Cacabelos, presidente de EuroEspes, los Dres. Juan Carlos Carril y Oscar Tejjido, directores de los laboratorios de Genómica y Epigenética Médica, respectivamente, e Iván Tellado, director del departamento de Diagnóstico Digital, presentaron ocho de los más relevantes trabajos que permiten a la empresa EuroEspes situarse en la vanguardia de la medicina genómica y del tratamiento médico personalizado. Las presentaciones incluyeron la importancia e implementación de las tarjetas farmacogenética y neuro-farmacogenética, los principales polimorfismos de riesgo vascular y demencia en la población española, la influencia de los distintos haplotipos del gen *APOE* en la hemodinámica cerebral, la influencia de los genes *APOE* y *TOMM40* en la farmacogenética de la enfermedad de Alzheimer y los efectos beneficiosos del bioproducto nutraceutico AtreMoline® para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



Dr. Oscar Tejjido Hermida, director del Departamento de Epigenética Médica representa de forma activa al Grupo EuroEspes en el evento internacional.

EuroEspes presenta sus productos y servicios en el Congreso de Medicina Familiar y Comunitaria



El grupo EuroEspes participó el pasado mes de Junio en el congreso nacional de medicina familiar y comunitaria (36º Congreso Nacional semFYC) celebrado en A Coruña. El Dr. Carrera y el Director de producción industrial de Ebiotec, Ramón Alejo, representando al grupo EuroEspes, expusieron los productos y servicios biomédicos del grupo en el stand promocional del 'Cluster de Saude'. La guía farmacogenética junto con nuestro portfolio de nutraceuticos recibió una enorme atención e interés por parte de los participantes del congreso.

Los científicos del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes lideran el Congreso Mundial de Genética Humana en Barcelona

Los días 7 y 8 de Noviembre de 2016 se celebró en Barcelona el Congreso Mundial de Genética Humana. Un nutrido grupo de científicos del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, liderados por el Dr. Ramón Cacabelos, Presidente de EuroEspes y miembro del Comité Organizador del Congreso, participaron en el evento con ponencias y pósters. En aportaciones novedosas, el Dr. Cacabelos presentó los resultados de dos estudios realizados en la población española sobre la farmacogenética de la hipercolesterolemia y la caracterización de un haplotipo pentagénico, integrado por 5 de los genes responsables de los niveles de colesterol en sangre. El Dr. Juan Carlos Carril, jefe del departamento de genómica y farmacogenómica, presentó nuevos datos sobre la genómica de la patología cerebrovascular. Iván Tellado, jefe del departamento de diagnóstico digital, presentó dos nuevos estudios sobre la función del ACE y del APOE en la demencia. Lucía Fernández-Novoa, de EuroEspes Biotecnología, presentó interesantes datos sobre la genética de la función histaminérgica. Lola Corzo, jefa del Laboratorio de Bioquímica Médica, mostró nuevos datos sobre polimorfismos de riesgo vascular y biomarcadores de arteriosclerosis; y el Dr. Iván Carrera, del departamento de biotecnología de la salud, presentó nuevos datos sobre la vacuna EB-101 de EuroEspes contra la enfermedad de Alzheimer. El póster de la vacuna EB-101 del Dr. Carrera fue elegido por el comité evaluador como el mejor póster del Congreso, por el que se le concedió un diploma acreditativo. Los resúmenes de todos estos trabajos se han publicado en el volumen 6 del Journal of Human Genetics & Embriology.



Iván Tellado, director del departamento de diagnóstico digital del Centro Médico EuroEspes, participó de forma destacada en el Congreso Mundial de Genética Humana.



EuroEspes en el IV Encuentro inter-empresarial autonómico BioSpeed Dating 2016

El grupo EuroEspes participó el pasado mes de Mayo en un encuentro inter-empresarial a nivel autonómico (IV BioSpeed Dating) co-organizado por el clúster Bioga y la Axencia Galega de Innovación (GAIN) celebrado en Santiago de Compostela. El Dr. Iván Carrera, representando al grupo EuroEspes, expuso los productos y servicios biomédicos del grupo, así como las ventajas biotecnológicas que puede generar la colaboración entre empresas dentro de un posible consorcio o contratos bilaterales de interés mutuo. El congreso contó con un gran número de



empresas participantes dentro del sector biotecnológico y la puesta en escena de nuestros productos y servicios tuvo una amplia valoración entre las empresas participantes. De dicho encuentro surgieron algunas propuestas interesantes de colaboración y grandes avances en futuras sinergias.

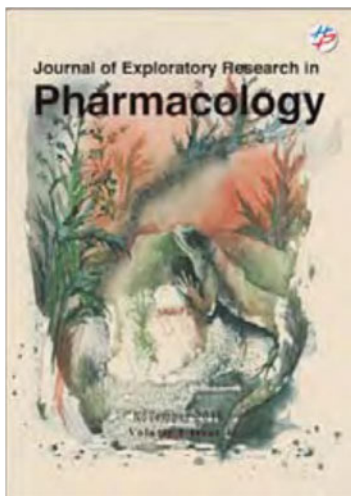
Sale a la luz el nuevo Journal of Genomic Medicine and Pharmacogenomics como plataforma donde mostrar los últimos avances en medicina genómica

Con el Dr. Cacabelos como Editor Jefe, nace el Journal of Genomic Medicine and Pharmacogenomics, una revista internacional comprometida a publicar investigaciones en todos los campos de la genómica y la bioinformática promoviendo así el intercambio de conocimientos, la colaboración y la promoción de la ciencia multidisciplinaria. La revista proporcionará un foro para investigadores, científicos, médicos y otros profesionales de la salud donde encontrar los avances más recientes en las áreas de genómica funcional, genómica evolutiva y comparativa, tecnología genómica, biología computacional, epigenómica, genómica médica, farmacogenómica clínica, toxicidad y eficacia terapéutica, trastornos inmunes, farmacogenómica y medicina personalizada.



Primer volumen del Journal of Exploratory Research in Pharmacology

Publicación online del primer volumen del Journal of Exploratory Research in Pharmacology editado por el Profesor Dr. Ji-De Tian de la Universidad de California-Los Ángeles (UCLA) y el Profesor Dr. Ramón Cacabelos, de la Universidad Camilo José Cela (UCJC), y que publicará artículos originales innovadores de investigación exploratoria, revisiones, editoriales y comunicaciones cortas centrados en nuevos hallazgos y en los avances más recientes en farmacología básica y clínica, abarcando temas de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, ensayos clínicos y su aplicabilidad en la práctica clínica.



Editor-in-Chief



Prof. Ramón Cacabelos
Camilo José Cela University
Madrid, Spain

Prof. Ji-De Tian

University of California-Los Angeles
Los Angeles, California, USA

EuroEspes patenta un nuevo bioproducto para la enfermedad de Parkinson

El Centro de Investigación Biomédica EuroEspes ha presentado en la Oficina de Patentes de la Unión Europea la documentación de la patente de un nuevo producto desarrollado para proteger las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson. El producto E-PodoFavalin-19555 se comercializa desde 2016 a nivel internacional bajo el nombre comercial de Atremorine. Este producto, desarrollado por científicos del Grupo EuroEspes,



liderados por el Dr. Ramón Cacabelos, ha demostrado ser un potente agente neuroprotector para prevenir la muerte prematura de las neuronas dopaminérgicas responsables de la enfermedad de Parkinson. Varios estudios básicos y dos estudios clínicos publicados en el Journal of Genomic Medicine and Pharmacogenomics y en el Journal of Exploratory Research in Pharmacology, avalan la eficacia clínica de Atremorine en pacientes parkinsonianos.

APE Galicia premia al Dr. Ramón Cacabelos

La Asociación de Autónomos y Pequeñas Empresas de Galicia (APE Galicia) ha concedido los premios anuales a distinguidas personalidades del entorno empresarial de Galicia. En un acto celebrado en Sansenzo el 22 de septiembre, presidido por D. José Ramón Caldas, Presidente de APE Galicia, y con la concurrencia de un nutrido grupo de empresarios, la APE hizo entrega de sus premios anuales a los Autónomos-2016. Uno de los galardonados este año fue el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes. En su



El Dr. Ramón Cacabelos recibe el Premio Autónomo-2016 de APE-Galicia.

discurso de agradecimiento, el Dr. Cacabelos enfatizó sobre la necesidad de que los autónomos, que representan el tejido empresarial mayoritario en España, deberían formar organizaciones poderosas y unidas a nivel del estado para mejorar las condiciones de este importante colectivo.

Los galardonados por APE-Galicia con miembros del equipo directivo de la asociación de autónomos.

V Edición Nacional de Premios El Suplemento. Madrid, 6 de mayo de 2016



La V Gala de los Premios El Suplemento destacaron por su emotividad. Entre los galardonados estaban el Padre Ángel, Antonio Orozco, Matías Prats, Ramón Cacabelos y Universal Music Festival.

EuroEspes ha recibido el galardón en la categoría Tecnología Sanitaria de los Premios El Suplemento 2016. El Dr. Ramón Cacabelos, recibió de manos de Antonio Queijeiro (director de El Suplemento) y dijo "Me siento conmovido por poder compartirlo con gente tan distinguida". "Lo que hace a un país grande –prosiguió– es tener las condiciones de vida adecuadas en función de las necesidades de cada momento.

Nosotros nos dedicamos a escudriñar en el genoma de las personas para averiguar el porqué de las enfermedades y para encontrar las soluciones menos tóxicas y más naturales".



El Dr. Ramón Cacabelos es nombrado Profesor Visitante Extranjero en la Universidad Aino de Osaka

El nuevo equipo rectoral de la Universidad Aino de Osaka, en Japón, presidido por el Dr. Masatoshi Takeda, ha incorporado al claustro universitario a un reducido grupo de profesores extranjeros de renombre internacional. Entre los elegidos se encuentran Roger Nitsch de Suiza, Khalid Iqbal de Estados Unidos y Ramón Cacabelos de España. El nombramiento de estos científicos distinguidos como Profesores Visitantes Extranjeros tiene una duración bianual renovable e implica la participación de los profesores visitantes en programas educativos y proyectos de investigación de la universidad Aino.



El Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica, con el Dr. Masatoshi Takeda, Rector de la Universidad Aino de Osaka, en una foto de archivo.

El Dr. Ramón Cacabelos es premiado con la Medalla a la Excelencia Universitaria

Las autoridades académicas de la Universidad Continental de Perú han concedido la Medalla a la Excelencia Universitaria al Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes.

Invitado por la Universidad Continental a dar un ciclo de



El Dr. Cacabelos recibe la Medalla a la Excelencia Universitaria de manos de las autoridades académicas de la Universidad Continental de Perú.

conferencias sobre medicina genómica y farmacogenómica en las sedes de Lima y Huancayo, el Dr. Cacabelos fue entrevistado en la televisión de Perú y en Radio Nacional de Perú, en su condición de invitado especial. Durante su



El Dr. Cacabelos impartiendo la Conferencia de Clausura en el salón de actos del campus de la Universidad Continental de Perú en Huancayo.

estancia en el campus de Huancayo, el Dr. Cacabelos tuvo la oportunidad de impartir conferencias a estudiantes de Medicina y Ciencias de la Salud, así como debatir con decanos



El Dr. Cacabelos con Manuel Díaz Illanes y la presentadora que le entrevistó en la televisión nacional de Perú.

y profesores de diferentes facultades los nuevos modelos de docencia universitaria que deberían ser implantados en las universidades del siglo XXI. El intenso programa de la estancia del Dr. Cacabelos en Perú, organizado por el Prof. Manuel Díaz Illanes, concluyó con una Conferencia



El Dr. Cacabelos con el Vice-Presidente de la Universidad Continental y un nutrido grupo de Decanos y Profesores de diversas facultades en la sede central de Huancayo.

de Clausura, en el salón de actos del hermoso campus de Huancayo, con afluencia masiva de profesores y alumnos. En el transcurso del acto, las autoridades académicas, representadas por el Vice-Presidente de la Institución y los Decanos de varias facultades, entregaron al Dr. Cacabelos la Medalla a la Excelencia Universitaria.



El Dr. Cacabelos con un grupo de estudiantes de Medicina y Ciencias de la Salud en la Universidad Continental de Perú en Huancayo.



El Dr. Cacabelos de visita institucional en zonas nobles de Lima.



El Dr. Cacabelos, recibido y agasajado en la sede central de Radio Nacional de Perú.



El Dr. Cacabelos con los entrevistadores del programa en el que participó en Radio Nacional de Perú.

El Dr. Ramón Cacabelos premiado en el selecto grupo de los Gallegos del Año

Foto de familia de los premiados con el galardón a Los Gallegos del Año-2016 (fila anterior) y las autoridades presentes, bajo la presidencia de D. Alberto Núñez Feijóo, Presidente de la Xunta de Galicia.



Como todos los años, el Grupo Correo Gallego elige a las personalidades más distinguidas del año por sus aportaciones y servicio a la comunidad. En la edición 27 de los Gallegos del Año, los miembros del jurado han elegido en esta ocasión al Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica y Presidente de EuroEspes, por su contribución al progreso científico,

especialmente su lucha contra la enfermedad de Alzheimer y la creación de un centro de excelencia, como el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. La entrega de premios a los galardonados de diversas disciplinas se celebró el día 3 de noviembre en



Entrega del premio al Dr. Cacabelos por parte del Presidente del Parlamento Gallego.

el Palacio de Congresos de Santiago de Compostela, bajo la presidencia del recién reelegido Presidente de la Xunta de Galicia, D. Alberto Núñez Feijóo, acompañado de otras autoridades autonómicas y miembros de su gabinete, junto a D. Fernando Barrera, Editor de El Correo Gallego. Ante una audiencia de más de 1500 personas, en un breve discurso de agradecimiento por el premio recibido, el Dr. Cacabelos manifestó lo siguiente:

Presidente, autoridades, Editor Barrera, compañeros de estrado, señores y señoras:

Me siento muy honrado, en un día como hoy, por compartir laureles con personalidades tan distinguidas como las que me acompañan en este escenario. Primero quiero felicitar a El Correo Gallego por su labor histórica y por esta iniciativa que nos convoca a los presentes y a todos los que nos precedieron en actos similares a lo largo de 27 años. En segundo lugar quiero manifestar mi gratitud a los responsables de que hoy yo esté aquí, no tanto por méritos propios sino por lo que significa otorgar cierto reconocimiento a la ciencia y al conocimiento, o al esfuerzo por poner el progreso científico al servicio del bienestar de las personas.

La ciencia y la tecnología son el principal motor de progreso en una sociedad moderna. Para alcanzar cuotas de competitividad internacional necesitamos educar, invertir y gobernar.

Necesitamos un modelo educativo que enseñe a pensar y no a cotorrear, a ser líderes y no opositores, a ser diferentes y no comunes. El mundo no progresa por la ley de los comunes. El mundo avanza gracias a la ley de los excepcionales. Si no hubiera Vesalios, la Medicina del Renacimiento seguiría hundida en la mediocridad de los Galenos acomodados en la opulencia romana y en el oscurantismo medieval; si no hubiera Galileos la tierra seguiría dando vueltas sin sentido; si no hubiera Einsteins quizá seguiríamos pensando que la manzana que mostró la gravedad a Newton era la que se cayó del paraíso después del pecado original de Eva.

Quiero entender que el mensaje que hay detrás de los Gallegos del Año es un estímulo a la distinción, a la ley de los diferentes. Pero también se puede ser diferente desde lo común, desde lo humilde, que casi siempre suele ser fundamental. Quizá el ejemplo más sublime sea el de tantas y tantas mujeres anónimas que detrás de las paredes de sus hogares han forjado nuestra educación y nuestra conducta como madres y como esposas, sin laureles ni ruido mediático.

Quienes tenemos la fortuna de ser distinguidos por nuestra gente, debemos sentir con humildad la obligación moral de servir todavía con más fervor a quienes reconocen nuestros méritos en el servicio a la comunidad. Nuestra fortaleza está en poner el conocimiento y nuestras habilidades profesionales al servicio de nuestros semejantes. Por lo tanto, nuestra autoridad radica en lo que somos; no en lo que tenemos.

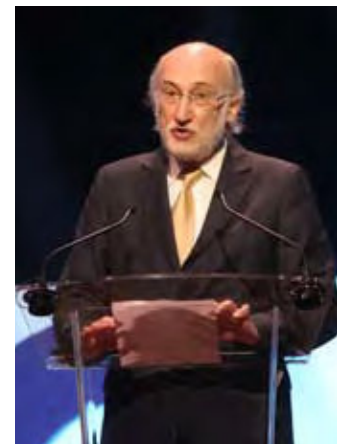
Necesitamos invertir y obtener retornos que nos permitan invertir más en progreso y gastar menos en clientelismo y en el mantenimiento de estructuras y modelos obsoletos.

Y necesitamos gobernar, liberalizando el progreso, potenciando la creatividad, regulando con ética y ejemplaridad, facilitando que las ideas y el conocimiento –sin filiación ni servidumbre– se instauren y prosperen en la sociedad para que una empresa o un pueblo crezcan, se desarrollen y forjen su identidad.

Yo deseo que El Correo Gallego siga descubriendo “Gallegos del Año” durante muchos años más, y que Galicia siga pariendo gallegos que se sientan orgullosos de serlo y de servir a su tierra y a sus gentes con lealtad, honradez, tenacidad, perseverancia, espíritu de sacrificio y solidaridad. Todos los capaces de poseer y practicar estas virtudes son merecedores de estar hoy aquí y contar con nuestro reconocimiento, nuestro respeto y nuestra gratitud.

Muchas gracias.

Intervención del Dr. Cacabelos en su discurso de agradecimiento



EuroEspes amplía capital

El Consejo de Administración de EuroEspes, S.A., presidido por el Dr. Ramón Cacabelos, ha presentado a la Junta de Accionistas la propuesta para una ampliación de capital. Desde su constitución en S.A., hace casi 20 años, EuroEspes no había aumentado su capital social y durante más de una década repartió dividendos a sus accionistas. La capitalización actual persigue tres grandes objetivos: un plan de expansión internacional, la ampliación de las infraestructuras productivas para poder abastecer de productos nutracéuticos a los mercados europeo, asiático y americano, y la investigación de una nueva línea de productos incluida en el proyecto "Blue Butterfly". En el área de genómica y farmacogenómica, EuroEspes anuncia el próximo lanzamiento de la Tarjeta Nutrigenética EuroEspes para nutrición personalizada, siguiendo la misma línea de desarrollo de la Tarjeta Farmacogenética EuroEspes, y el lanzamiento de la base de datos EuroPharmaGenics, para la internacionalización de la farmacogenética, utilizando como referencia la primera guía mundial de farmacogenética editada por EuroEspes Publishing en 2012. En el proceso de ampliación de capital, EuroEspes dará entrada en su accionariado a inversores extranjeros y nacionales, e instaurará su nueva política de reparto de dividendos así como el plan de inversiones en nuevos proyectos de investigación.



Firma de acuerdo de Distribución en exclusiva de nutracéuticos en Perú



El pasado mes de septiembre, se llevó a cabo la firma para la distribución en exclusiva de los bioproductos de Euroespes en Perú, Chile y México. Los nutracéuticos objeto de este acuerdo son: AntiGan, MineraXin, MineraXin Plus, HepatoSar, Animón Complex, LipoEsar, DefenVid y CabyMar. En una primera etapa se distribuirán solo en Perú y, posteriormente, también en Chile y México.

Los nutracéuticos de Euroespes mantienen las sustancias bioactivas que contiene la materia prima de la que se originan. Todas las propiedades saludables se encuentran inalteradas gracias a la tecnología empleada: la liofilización. Tanto la calidad de los nutracéuticos de Euroespes, como su aval científico han sido piezas fundamentales para este acuerdo.

El Centro Médico EuroEspes firma un convenio con APE-Galicia para favorecer la asistencia sanitaria y la prevención de riesgos para la salud de empresarios y trabajadores autónomos

El 11 de noviembre, el Presidente de APE-Galicia D. José Ramón Caldas y el Consejero de Finanzas de EuroEspes D. Antonio Rodríguez firmaron un convenio de colaboración entre el Centro Médico EuroEspes y APE-Galicia. El espíritu del convenio persigue favorecer la prevención de riesgos para la salud de empresarios y trabajadores autónomos, socios de APE-Galicia. El convenio se firmó en presencia del Dr. Ramón Cacabelos, Presidente de EuroEspes, y una representación del comité directivo de APE-Galicia en la sede del Centro Médico EuroEspes en Bergondo. Con este convenio, los 40.000 afiliados de APE-Galicia y sus familias tendrán acceso a los servicios médicos de EuroEspes, centro de referencia internacional en medicina genómica personalizada y en enfermedades del sistema nervioso.



Firma del convenio EuroEspes-APE entre D. José Ramón Caldas, Presidente de APE-Galicia, y D. Antonio Rodríguez, Consejero de Finanzas del Grupo EuroEspes, en presencia del Dr. Ramón Cacabelos, Presidente de EuroEspes.

Miembros de APE-Galicia con el Dr. Ramón Cacabelos durante el acto de firma del convenio entre APE y EuroEspes.

ASOCIACIÓN INTERSECTORIAL E INTERTERRITORIAL DE AUTÓNOMOS Y PEQUEÑA EMPRESA DE GALICIA



SERVICIOS

- ◆ *Asesoría para la creación de empresas*
- ◆ *Gestión de formación para autónomos*
- ◆ *Interlocución ante las Administraciones*
- ◆ *Búsqueda y tramitación de subvenciones*
- ◆ *Acuerdos con empresas para descuentos de socios*

2.006 - 2.016

*“Una década asesorando
al Autónomo”*

986 891 657 - info@apegalicia.es - www.apegalicia.es

Acuerdo de representación de la tarjeta farmacogenética (PGxcard) con Donato

El pasado mes de agosto el ex jugador del Deportivo de La Coruña y figura del fútbol nacional, Donato Gama da Silva recogió en persona, de manos del Dr. Cacabelos, su tarjeta farmacogenética Euroespes. Esta tarjeta, que nos ayuda a conocer más acerca de nuestra genómica, a grandes rasgos, tiene como objeto:



- Identificar la capacidad o incapacidad para asimilar, metabolizar y eliminar adecuadamente los fármacos de mayor consumo en nuestra sociedad.
- Informar de los fármacos que el usuario puede tomar y aquellos que debe evitar cuando precise algún tipo de tratamiento farmacológico.

Tan útil y precisa ha encontrado Donato esta tarjeta, que ha decidido representarla y comercializarla. Para ello ha llegado a un acuerdo con Euroespes.

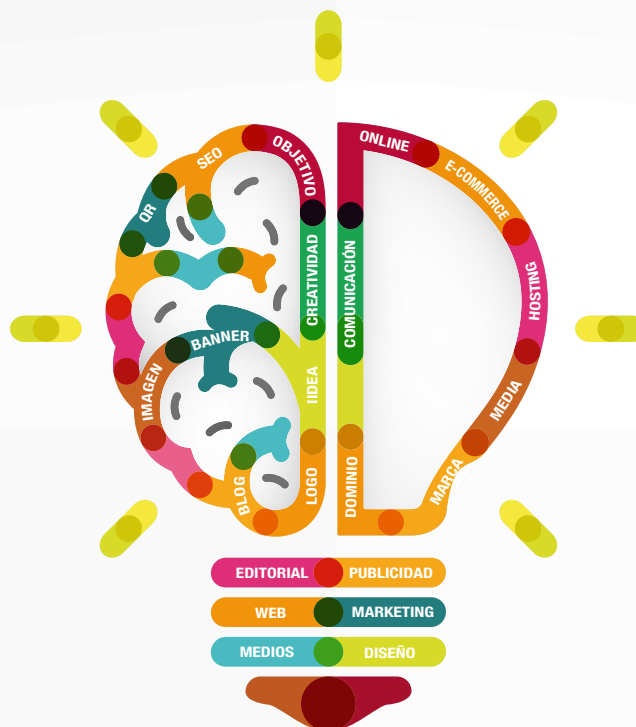
Colaboración con la Asociación de Empresas de Bergondo



A propuesta de la Asociación de Empresas de Bergondo, Euroespes colabora con la campaña de sensibilización "Empresas Saludables". Desde Euroespes se quiere contribuir con información y concienciación sobre *Las intolerancias alimentarias*.

La Sensibilidad Alimentaria es una respuesta de origen inmunológico que produce reacciones de hipersensibilidad a determinados alimentos. Esta situación, puede ocasionar trastornos que repercuten en la calidad de vida y que son fácilmente solucionables gracias a los test de intolerancia alimentaria.

Empresas saludables!!!



A doctor in a white coat and stethoscope is holding a large, realistic model of a human brain. The doctor's hands are visible, supporting the brain from below. The background is a blurred clinical setting.

La Medicina Genómica en la prevención y tratamiento del Ictus

Dr Juan C Carril

Departamento de Genómica y Farmacogenómica.
Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica, 15165-Bergondo, La Coruña, España

Una de cada seis personas sufrirá un ictus a lo largo de su vida, pero, a pesar de la alta frecuencia de esta patología, la mayoría de nosotros no somos capaces de detectarlo ni conocemos las causas que lo provocan.

En las patologías cerebrovasculares, como en tantos otros trastornos, la detección precoz es vital ya que reduce la mortalidad y las secuelas. Por eso es muy importante saber identificar los síntomas para acudir lo antes posible a urgencias. Los signos de alarma son:

- 1 . Pérdida de fuerza en la cara, brazo y/o pierna de un lado del cuerpo, de inicio brusco.
- 2 . Trastornos de la sensibilidad, sensación de “acorchamiento u hormiguelo” de la cara, brazo y/o pierna de un lado del cuerpo, de inicio brusco.
- 3 . Pérdida súbita de visión parcial o total, en uno o ambos ojos.
- 4 . Alteración repentina del habla, dificultad para expresarse, lenguaje que nos cuesta articular y ser entendido por quien nos escucha. ➤



5. Dolor de cabeza de inicio súbito, de intensidad inhabitual y sin causa aparente.

6. Sensación de vértigo intenso, inestabilidad, desequilibrio o caídas bruscas inexplicadas, si se acompañan de cualquiera de los síntomas descritos con anterioridad.

Cuando hablamos de accidente cerebrovascular (ACV), ictus, infarto cerebral o embolia nos referimos a una alteración permanente o transitoria de la función cerebral que aparece como consecuencia de un trastorno hemodinámico.

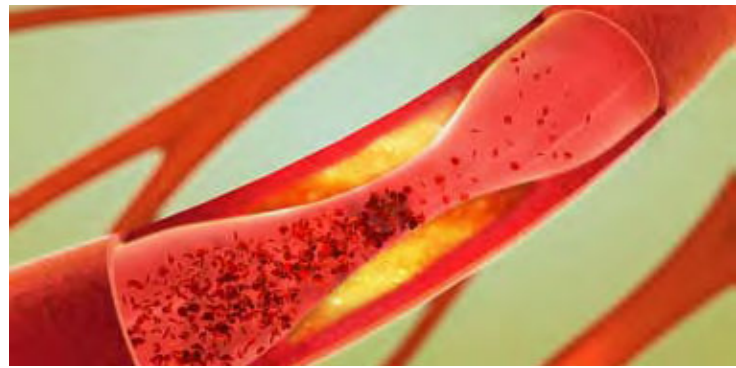
La incidencia del accidente cerebrovascular, igual que otras enfermedades, es variable en diferentes países y tiene relación con factores genéticos, edad de la población y factores ambientales asociados.



Una de cada seis personas sufrirá un ictus a lo largo de su vida

Existen muy pocos datos sobre la prevalencia de ictus en España, con frecuencias que oscilan entre el 2.1% en la población mayor de 20 años hasta el 8.5% en la población mayor de 65 años. La mortalidad por ictus en España oscila entre un 10% y un 34% en las estadísticas hospitalarias, siendo mucho más elevada en los casos de hemorragia cerebral. A nivel mundial, los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reflejan que 17.5 millones de personas murieron en 2012 por enfermedades cardiovasculares, representando un 31% del global de defunciones. De todas éstas, se estima que 7.4 millones fueron debidas a enfermedades coronarias y 6,7 millones de muertes se atribuyeron a accidentes cerebrovasculares o ictus. Los trastornos cerebrovasculares se encuentran actualmente como la cuarta causa principal de muerte después de las enfermedades del corazón, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas, en los países desarrollados, con alrededor de 200 casos por cada 100.000 habitantes por año y casi seis millones de víctimas cada año, según datos de la Asociación Americana del Corazón.

El accidente cerebrovascular es un episodio neurológico agudo, con afectación de las funciones del sistema nervioso central. Según su origen debemos distinguir entre: a) accidentes isquémicos, también llamados infartos cerebrales; y, b) accidentes hemorrágicos o apoplejías, causados por la ruptura de un vaso sanguíneo encefálico debido a un pico hipertensivo o a un aneurisma congénito.



En nuestro país, el ictus afecta cada año a unas 130.000 personas, de las cuales 80.000 fallecen o quedan con alguna discapacidad. Más de 300.000 españoles presentan alguna limitación en su capacidad funcional, tras haber sufrido un ictus. Y, desde el punto de vista económico, el ictus supone entre el 7% y el 10% del gasto sanitario.

Actualmente, este trastorno es más común a edades más avanzadas. El 75% de los ictus ocurren en personas de más de 65 años. Se estima que, en el 2050, España tendrá una de las poblaciones más envejecidas del mundo, por lo que se prevé que el impacto demográfico, sanitario y social del ictus aumente en las próximas décadas. No obstante, el ictus no sólo afecta a los sectores más envejecidos de la población. Cada vez se registran más casos entre adultos jóvenes, debido a los hábitos de vida

Accidente isquémico transitorio	Episodio de déficit focal de la circulación cerebral, de comienzo brusco
Déficit neurológico isquémico reversible	La duración del cuadro deficitario es superior a las 24 horas, pero los síntomas y signos clínicos desaparecen de forma total durante las tres semanas siguientes al episodio
Infarto cerebral	Como consecuencia de la falta de aporte circulatorio a un territorio cerebral se presenta un déficit neurológico, de duración superior a 24 horas. El infarto puede ser silente, pero generalmente da manifestaciones clínicas neurológicas según el territorio afecto
Infarto cerebral de tipo aterotrombótico	La lesión de la pared del vaso determina una estenosis u oclusión de la luz arterial y se produce una lesión dentro de su territorio de irrigación que puede ser total o parcial, dependiendo de la posible compensación de la circulación colateral
Infarto cerebral por embolismo de origen cardíaco	La lesión de las válvulas cardíacas, del miocardio y/o los trastornos del ritmo cardíaco dan origen a trombos que llegan a las arterias cerebrales
Infarto hemorrágico cerebral	Sobre la lesión isquémica se produce un fondo hemorrágico por alteración de la barrera hematoencefálica en una zona de reperusión, generalmente tras la lisis del émbolo
Infarto lacunar	Es un infarto pequeño, de menos de 15 mm, situado en las áreas profundas del cerebro o del tronco cerebral, que se produce por la oclusión de las ramas perforantes de las arterias cerebrales
Hemorragia intracerebral	Es una colección hemática dentro del parénquima encefálico debido a la rotura de un vaso encefálico

Factores de riesgo de ictus

Principales factores de riesgo modificables

Hipertensión

Mayor riesgo de rotura de vasos sanguíneos, de ataque al corazón y de hemorragia cerebral

Dislipemia

Niveles altos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, así como bajos niveles de HDL-colesterol incrementan el riesgo de enfermedad coronaria e infarto cerebral

Tabaquismo

Incrementa el riesgo de enfermedades vasculares, especialmente en quienes empezaron muy jóvenes a fumar y grandes fumadores. Ser fumador pasivo es un riesgo adicional

Inactividad física

Incrementa el riesgo de enfermedad coronaria e ictus un 50%

Obesidad

Riesgo elevado de ataque al corazón y diabetes

Dieta desequilibrada

Se estima que la baja ingesta de fruta y verduras es responsable del 31% de los trastornos coronarios y del 11% de los ictus a nivel mundial

Diabetes

Riesgo de enfermedad coronaria e ictus

Otros factores de riesgo modificables

Estatus socioeconómico bajo

Consistente correlación inversa con el riesgo de enfermedad cardíaca e ictus

Depresión

Asociada con riesgo incrementado de enfermedad coronaria

Estrés

Estrés crónico, aislamiento social y ansiedad se relacionan con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca e ictus

Alcoholismo

El consumo moderado disminuye un 30% la tasa de enfermedades cardíacas, pero el abuso provoca daños en el músculo cardíaco

Tratamiento farmacológico

Algunos contraceptivos orales y terapias hormonales sustitutivas incrementan el riesgo de dolencias cardíacas

Lipoproteína(a)

Incremento en el riesgo de ataque al corazón cuando concurre con niveles elevados de LDL-colesterol

Hipertrofia Ventrículo Izquierdo

Potente marcador de muerte cardiovascular

Factores de riesgo no modificables

Edad avanzada

Es el factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular más potente; el riesgo de ictus se duplica cada década después de los 55 años de edad

Herencia o historia familiar

Riesgo incrementado si un familiar de primer grado sufre una enfermedad coronaria o ictus antes de los 55 años de edad (pariente masculino) o de los 65 años de edad (pariente femenino)

Género

Mayor riesgo de enfermedad coronaria en hombre que en mujeres (en edad premenopáusicas); el riesgo de ictus es similar en hombres y mujeres

Raza

Incidenia mayor de ictus en afroamericanos, hispanos y asiáticos

Nuevos factores de riesgo

Exceso de homocisteína en sangre

Niveles elevados se relacionan con un aumento en el riesgo cardiovascular

Inflamación

Diversos marcadores inflamatorios están asociados con un riesgo cardiovascular incrementado; por ejemplo, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR)

Transtornos de la coagulación sanguínea

Niveles altos en sangre de fibrinógeno y otros marcadores de coagulación aumentan el riesgo de transtornos cardiovasculares



El 25% de las personas que padecen un ictus mueren durante los 30 días siguientes



Después de un ictus, sólo un tercio de los pacientes se recupera totalmente, otro tercio queda con secuelas y otro tercio fallece

incorrectos e insanos que adoptan. Hoy, entre el 15% y el 20% de estos ACV afectan a individuos de menos de 45 años.

La detección precoz del ictus es fundamental para diagnosticar qué tipo de accidente cerebrovascular es y suministrar el tratamiento adecuado lo antes posible. De esta manera se puede reducir al máximo sus secuelas y la mortalidad de las personas afectadas.

Cuando una persona percibe que está padeciendo un ictus debe acudir o ser trasladada lo antes posible a un hospital donde pueda recibir atención neurológica urgente y que disponga, preferiblemente, de unidades de ictus.

Las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas son claves: cuanto más rápido se actúe, el paciente tendrá más probabilidades de recuperarse y menos de quedar con secuelas o de morir. Además, el tratamiento actual para los infartos cerebrales sólo funciona durante las primeras tres horas desde la aparición de los primeros síntomas. Una vez transcurrido este intervalo de tiempo, el tratamiento deja de ser eficaz.

En el hospital, se identifica el origen del ictus y se procede a tratarlo en función de su naturaleza. Los ictus hemorrágicos debidos a malformaciones congénitas de los vasos sanguíneos y aneurismas se

tratan con embolización, que consiste en administrar sustancias que taponan las arterias que se han roto. En cambio, los ictus isquémicos o infartos cerebrales se tratan con un fármaco trombolítico o fibrinolítico (el rtPA); este tratamiento destruye el trombo que causa la interrupción del flujo sanguíneo en el cerebro y permite restaurar la circulación. Pero sólo es eficaz durante las primeras tres horas en las que se administra, por lo que es fundamental actuar con rapidez.

El accidente cerebrovascular se pueden prevenir. Algunos de los factores de riesgo, como la edad, antecedentes familiares, sexo y raza, no se pueden modificar. Pero otros factores de riesgo sí son corregibles.

Los factores de riesgo modificables más importantes son el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, consumo de drogas, la hipertensión arterial, tener niveles de colesterol elevados en sangre, la diabetes, la obesidad, la vida sedentaria, las dietas ricas en sal y en grasas y enfermedades del corazón, como la fibrilación auricular.

La prevención primaria del ictus se basa en la identificación y corrección de estos factores de riesgo para evitar este accidente cerebrovascular cuando aún no ha ocurrido.

La aterosclerosis y el proceso aterogénico

Como sabemos, las incapacitantes y frecuentemente fatales complicaciones de la enfermedad cerebrovascular aparecen en la última etapa de la vida. Sin embargo, la aterosclerosis, el proceso



Gestión de los parámetros de riesgo cerebrovascular

Factor de Riesgo	Característica Clínica	Intervención Farmacológica	Intervención Conductual	Marcador Genético	Farmacogenética
Presión arterial elevada	Hipertensión (SBP>140 mmHg, DBP>90 mmHg)	Antihipertensivos, Agentes que actúan en el sistema renina angiotensina, Diuréticos	Dieta baja en sal, control de peso, ejercicio	ACE, AGT, NOS3	ABCB1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, NAT2, SLC01B1, UGT1A1
Lípidos en sangre elevados	Hipercolesterolemia (Totalcol>220 mg/dl, LDLcol>160 mg/dl), Hipertrigliceridemia (Triglic>150 mg/dl)	Agentes modificadores de lípidos (estatinas, fibratos), Nutracéuticos	Dieta baja en grasas saturadas	APOA2, APOA5, APOB, APOC3, APOE, CETP, FABP2, LPL	ABCB1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SLC01B1, UGT1A1
Fumar tabaco	Tabaquismo		Cese consumo de tabaco	ANKK1, CHRNA4, CHRNA5, CHRN2, DDC, DRD1, DRD2, DRD3, NRXN1, NTRK2, SNCA	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1
Sedentarismo	Inactividad física		Ejercicio	ADRB2, APOC3, LIPC, TCF7L2	
Sobrepeso y obesidad	Obesidad (IMC>30 kg/m ²)	Fármacos antiobesidad, Nutracéuticos	Dieta baja en calorías, control de peso, ejercicio	ADRB2, ADRB3, ANKK1, CLOCK, FTO, LEP, LEPR, MC4R, NPY, PLIN, TAS1R2, TNF, UCP2	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5
Dieta desequilibrada	Síndrome carencial, ingesta insuficiente de fruta y verduras, ingesta elevada de grasas saturadas	Nutracéuticos	Dieta equilibrada (incrementar frutas y verduras en la dieta)		
Glucosa en sangre elevada	Diabetes mellitus, Hiperglucemia	Antidiabéticos	Dieta baja en carbohidratos	ADRB2, APOC3, FABP2, FTO, KCNJ11, SLC2A2, SLC30A8, TCF7L2, TNF	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, G6PD, NAT2, SLC01B1, UGT1A1
Alcohol	Alcoholismo		Cese consumo de alcohol	ADH, ALDH1, ALDH2	CYP2E1
Transtornos mentales	Depresión	Antidepresivos	Psicoterapia		ABCB1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1
Estrés	Ansiedad y estrés crónico	Ansiolíticos	Psicoterapia	DBH, FKBP5, SERT	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1
Uso inadecuado de medicamentos	Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutoria	Cese terapia hormonal	Cese terapia hormonal		CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1
Niveles anormales de lipoproteína (a)	Niveles elevados de lipoproteína (a)	Niacina (Ácido nicotínico, vitamina B ₃), Nutracéuticos	Optimización de la dieta	LPA, LPL	ABCB1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SLC01B1, UGT1A1
Homocisteína en sangre elevada	Hiperhomocisteinemia (>10 μmol/l)	Ácido fólico (Vitamina B ₉)		MTHFR	ABCB1, MTHFR
Inflamación	Marcadores inflamatorios anormales	Antiinflamatorios	Rehabilitación neurológica	IL1B, IL6, IL6R, TNF	ABCB1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, G6PD, UGT1A1
Coagulación sanguínea anormal	Trombosis, Hemorragia	Antitrombóticos, Antihemorrágicos	Monitorizar interacciones con medicamentos y alimentos	F2, F5, MTHFR	ABCB1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, G6PD, UGT1A1, VKORC1
Ictus y/o enfermedad cardiovascular previos		Protección neurológica	Rehabilitación neurológica		

patológico principal que conduce a la enfermedad cerebrovascular, se inicia en la juventud o en la edad adulta, permaneciendo asintomática durante 20 o 30 años hasta el inicio de la enfermedad.

La aterosclerosis es un proceso caracterizado por el depósito de sustancias lipídicas, llamado placa de ateroma, en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre. El término “aterosclerosis” proviene de los vocablos griegos *athero* (pasta) y *skleros* (duro/piedra). No debe confundirse con arterioesclerosis, ya que esta última se refiere al endurecimiento de las paredes arteriales *arterio* de arteria, esclerosis de endurecimiento y en todo caso, el término arterioesclerosis abarca varias afecciones que llevan al endurecimiento, incluyendo la aterosclerosis.

La aterosclerosis puede ser considerada como una forma de inflamación crónica resultado de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T, y los elementos celulares normales de la pared arterial. Este proceso inflamatorio puede dar lugar a la formación de lesiones complejas, o placas, que resaltan en el lumen arterial. La ruptura de la placa y la trombosis dan lugar a complicaciones clínicas agudas como el infarto de miocardio y el ictus.

A mediados del siglo XIX, Virchow describió el engrosamiento de la íntima



debido al acúmulo de cristales de colesterol extracelular, así como en el interior de las llamadas “células espumosas”, como característica histológica clave en la aterosclerosis. De este modo, formuló la denominada como “Hipótesis de Infiltración”, en la que se establece la aterosclerosis como el resultado de la infiltración de lípidos y células inflamatorias procedentes de la sangre.

En 1972, Ross y Glomsset establecieron la denominada “Hipótesis de Respuesta a la Lesión”, según la cual la pared vascular responde, por disfunción endotelial y proliferación de células vasculares de músculo liso, cuando es dañada mecánicamente por flujo anormal o por otros agentes nocivos como el tabaquismo o las proteínas glicosiladas de pacientes con diabetes.

Basándose en el trabajo sobre los mecanismos de incorporación celular del colesterol de Goldstein y Brown (por el que recibieron el Premio Nobel), el grupo de Steinberg postuló la denominada “Hipótesis del LDL modificado”, según la cual las modificaciones de LDL-colesterol, incluida la oxidación, aumentan su captación por los macrófagos dando lugar a las células espumosas.



El riesgo cardio y cerebrovascular se reduce a la mitad después de un año sin fumar, y en diez años es igual al de los no fumadores

La descripción de los mecanismos moleculares que subyacen en la biosíntesis y regulación de los niveles de colesterol en suero pusieron de relieve la importancia de diferentes proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos como son ApoB, apoCIII, y ApoE, así como el receptor de LDL, que es esencial en el reconocimiento de ApoB en las partículas de LDL-colesterol, así como la LPL (lipoproteína lipasa), que hidroliza triglicéridos en quilomicrones plasmáticos y VLDL-colesterol, liberando ácidos grasos para su absorción por los tejidos periféricos.

En la lesión aterotrombótica, la transición desde la relativamente simple línea grasa hasta la lesión más compleja, se caracteriza por la inmigración de células de músculo liso desde la capa media de la pared arterial, pasando la lámina elástica interna, hasta la íntima o el espacio subendotelial.

Los factores genéticos y ambientales asociados con el desarrollo de hipertensión arterial son marcadores altamente informativos sobre el riesgo de desarrollar patologías cerebrovasculares. Polimorfismos en la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS3) se asocian con un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial, en el balance de electrolitos y en la presión sanguínea, hidrolizando la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor, y un

péptido estimulante de aldosterona. La enzima también es capaz de inactivar la bradicinina, un potente vasodilatador. Las variantes de riesgo en este gen están asociadas con una alta predisposición a desarrollar hipertensión arterial esencial, lo que favorece el padecimiento de otras patologías cardiovasculares.

Además, el angiotensinógeno (AGT), que mediante la renina se transforma en angiotensina I, presenta diferentes polimorfismos asociados con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.

Los factores de riesgo cerebrovascular

El 80% de todos los accidentes cerebrovasculares se pueden prevenir gestionando adecuadamente los principales factores de riesgo. Actualmente se han descrito más de 300 factores de riesgo cardio y cerebrovascular.

Hipertensión

La hipertensión o tensión arterial elevada se caracteriza por una presión sistólica sostenida superior a 140 mmHg y/o una presión diastólica por encima de 90 mmHg. Las cifras de hipertensos mayores de 25 años en países desarrollados se encuentran actualmente por encima del 30%. La estimación a nivel mundial en el año 2000 era de 972 millones de hipertensos, todos en riesgo incrementado de sufrir un accidente cardio o cerebrovascular. Aproximadamente el 77% de los afectados por un primer ictus estaban diagnosticados como hipertensos.

Se han descrito numerosos marcadores de riesgo de hipertensión, incluyendo edad, raza, historia familiar y factores genéticos, estatus socioeconómico y bajo nivel educativo, sobrepeso, tabaquismo, estrés, apnea del sueño y factores dietéticos: consumo de grasas, elevada ingesta de sodio, baja ingesta de potasio y excesivo consumo de alcohol.

Dislipemia

Las dislipemias o dislipidemias consisten en alteraciones en el metabolismo de las grasas que provocan concentraciones anormales de lípidos en sangre. En los países desarrollados, la mayoría de las dislipemias son hiperlipidemias, usualmente debidas a concentraciones elevadas de colesterol total en sangre y/o niveles incrementados de LDL-colesterol. Las dislipemias incluyen un amplio espectro de alteraciones lipídicas, algunas de las cuales son de gran importancia en la prevención de la enfermedad cerebrovascular. Las dislipemias pueden estar relacionadas con otras patologías (dislipemias secundarias) o concurrir como resultado de interacciones entre factores ambientales y una predisposición genética heredada.

La hipercolesterolemia viene definida por niveles de colesterol total por encima de 220 mg/dl y/o de LDL-colesterol superiores a 160 mg/dl. Estos niveles elevados de colesterol en sangre pueden ser consecuencia de una dieta inadecuada, obesidad, enfermedades hereditarias como la hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones en el gen *LDLR* o diabetes. Se considera uno de los principales factores de riesgo de patología cardíaca, infarto de miocardio e ictus.

Tabaquismo

Desde 2005 a 2009, el consumo de tabaco fue responsable de medio millón de muertes al año entre los mayores de 35 años. Además, un tercio de las muertes por enfermedad coronaria son atribuibles al hecho de fumar o ser fumador pasivo.

A nivel mundial, el tabaquismo está entre los tres principales factores de riesgo de enfermedad, contribuyendo a unas 6,2 millones de muertes en el año 2010. Como promedio, los fumadores varones mueren 13,2 años antes que los no fumadores, mientras que en mujeres este dato se sitúa en 14,5 años.

Diferentes estudios demuestran la relación entre el hábito de fumar y el riesgo cerebrovascular, evidenciándose un riesgo entre 2 y 4 veces superior de padecer un ictus de los fumadores frente a los no fumadores o los que dejaron de fumar hace más de 10 años. También se ha evidenciado correlación entre la dosis de tabaco consumido y el incremento en el riesgo de ictus.



Inactividad física

La actividad física corrige valores de riesgo cardiovascular, como la tensión arterial y los niveles de colesterol, reduciendo la probabilidad de patologías vasculares, como la enfermedad coronaria, ictus, diabetes y súbitos infartos de miocardio.

La inactividad física crónica provoca bajos niveles de capacidad cardiorespiratoria, lo que está claramente relacionado con alteraciones cardiovasculares. Tanto la actividad física como la capacidad cardiorespiratoria están inversamente relacionados con el riesgo de patologías cardio y cerebrovasculares.



Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad se clasifican típicamente utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC), si bien la distribución de grasa corporal (longitud de la circunferencia de cintura) también está asociada con el riesgo cardiovascular. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo en enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, ictus, fibrilación auricular, tromboembolismo venoso e insuficiencia cardíaca congestiva. el valor de peso normal en adultos mayores de 20 años se sitúa en un IMC menor de 25kg/m².

Diversos estudios han puesto de manifiesto que tanto el sobrepeso como la obesidad son en sí mismos factores de riesgo independientes para ictus de tipo isquémico e ictus de tipo hemorrágico, así como para demencia vascular y Alzheimer.

Dieta no saludable

Los hábitos alimenticios afectan a múltiples factores de riesgo cardiovascular como pueden ser la tensión arterial, niveles de colesterol, glucosa, obesidad, inflamación, arritmia cardíaca, función endotelial, triglicéridos, niveles de lipoproteína(a) y ritmo cardíaco.



La reducción del consumo de sodio reduce la tensión arterial en 7,1 mmHg en adultos sin hipertensión y en 11,5 mmHg en adultos hipertensos. También se ha evidenciado en diferentes estudios científicos las bondades del consumo de frutos secos para normalizar los niveles de lípidos en sangre, así como la relación del consumo diario de frutas y verduras la bajada del 5% en el riesgo de enfermedad coronaria e ictus.

La dieta mediterránea, caracterizada por la elevada ingesta de verduras, legumbres, frutos secos, cereales, pescado y grasas no saturadas ricas en omega 3, y bajo consumo de carne roja y procesada, se asocia con una reducción en la mortalidad cardiovascular del 22%.

Diabetes mellitus

Diversos estudios epidemiológicos evidencian una clara relación entre la diabetes y la intolerancia a la glucosa y el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular e ictus. El 68% de los pacientes diabéticos mayores de 65 años mueren de algún tipo de patología cardiovascular o ictus. Los adultos con diabetes tiene tasa de defunción por ataque cardíaco entre 2 y 4 veces superior a los no diabéticos.

Alcohol

La compleja relación entre el consumo de alcohol y el ictus incluye beneficios y riesgos. El consumo moderado de alcohol parece reducir el riesgo de infarto cerebral o isquemia, reduciendo los procesos aterotrombóticos, si bien los mecanismos por los que esto ocurre se desconocen. El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de ictus de los dos tipos, isquémico y hemorrágico. Las arritmias cardíacas provocadas por el consumo excesivo de alcohol dan lugar a la formación de trombos o a su liberación desde el corazón hacia tejido cerebral donde causan el daño. Además, los picos agudos de tensión arterial sistólica y/o las alteraciones en el tono arterial cerebral pueden ser parte de los mecanismos que favorecen las hemorragias cerebrales durante los procesos de intoxicación etílica.

Estrés y trastornos mentales

Diversos estudios muestran que los niveles elevados de ansiedad y los síntomas depresivos se asocian con riesgo incrementado de accidente cerebrovascular tras realizar ajustes por factores demográficos, cardiovasculares y ambientales. Un estudio en población australiana evidenció que la probabilidad de ictus se duplicaba en pacientes depresivos, y un metaanálisis que recogía datos de 17 estudios diferentes concluyó que el riesgo de ictus en pacientes depresivos era un 34% superior a los controles sanos.

Lipoproteína(a)

La lipoproteína(a) es el resultado de unir una lipoproteína estructuralmente similar al LDL-colesterol en composición proteica y lipídica, a una proteína rica en carbohidratos denominada apo(a). La función de la Lp(a) todavía se desconoce en gran parte, pero apo(a) muestra una elevada homología de secuencia (75-90%) con el plasminógeno. Esto sugiere que Lp(a) puede contribuir, en mayor o menor medida, al proceso aterotrombótico que tiene lugar en la cardiopatía isquémica.

Homocisteína

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína han sido descritas como factor implicado en el proceso aterogénico, enfermedad cerebrovascular, así como enfermedad vascular periférica, y diversos estudios asocian la hiperhomocisteinemia con riesgo de enfermedad coronaria. Se ha sugerido que, para controlar los niveles de homocisteína, es importante reducir el consumo de café y alcohol en mujeres, mientras que en hombres parece más importante incrementar la actividad física, la ingesta de fibra y suplementar la dieta con ácido fólico.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en adultos y una de las principales causas de ictus. A medida que aumenta la edad, también lo hace su frecuencia en la población. Los

Fibrilación auricular (FA) e ictus

Fibrilación auricular (FA) e ictus

Las personas con FA presentan entre cuatro y cinco veces más posibilidades de sufrir un ictus embólico

En España, el 11% de los ictus están causados por la FA

La FA afecta a alrededor de una de cada cuatro personas a partir de los 40 años

Más de nueve millones de personas sólo en Europa y en Estados Unidos padecen FA

Hasta tres millones de personas en todo el mundo sufren ictus relacionados con la FA cada año

Los ictus debidos a la FA suelen ser graves, con un aumento de la probabilidad de muerte del 20% y de discapacidad del 60%, con los consiguientes costes que supone para la sanidad y para la sociedad

CARNET DE IDENTIDAD GENÉTICO



Custodia de menores
Identificación de víctimas en catástrofes

Herencias

Búsqueda de la familia biológica de un adoptado
Pensiones de manutención

Divorcios

Hermanidad en huérfanos
Certificación de paternidad y maternidad

Adulterio

Abuso de menores
Distinción entre gemelos idénticos y mellizos

Agresiones sexuales

Identificación forense de restos biológicos

Adopciones

Identificación de desaparecidos

IDENTIFICACIÓN HUMANA

TEST DE PATERNIDAD

Obtenemos perfiles genéticos para su utilización en análisis de parentesco entre individuos de una misma familia o identificación genética de restos

CGGCGAGCTCGGAGCTGCTAGTCACGTACG

GenF

datos epidemiológicos demuestran el importante impacto de ambas enfermedades FA e ictus y la existencia de una muy estrecha relación entre ambas.

Algunas personas que notan los síntomas de la FA, piensan erróneamente que van a sufrir un infarto cardiaco, cuando la auténtica amenaza de la FA es el infarto cerebral o ictus. Esto es debido a que la contracción incorrecta de las aurículas hacia los ventrículos hace que puedan quedar restos de sangre en las aurículas, y que estos restos de sangre se agreguen en las aurículas formando coágulos. A veces, estos coágulos tienen el riesgo de desprenderse del corazón y viajar, a través de la circulación de la sangre, provocando finalmente un ictus de tipo isquémico o infarto cerebral.

Edad avanzada

Resulta evidente que el transcurso del tiempo es en sí mismo un factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular, debido, entre otras causas a que el proceso aterogénico empeora con el tiempo. Actualmente, los pacientes mayores de 85 años que sufren un ictus representan el 17% de los accidentes cerebrovasculares. Se estima que para 2050 el número de ictus duplicará al actual, y, debido al aumento en la esperanza de vida, la mayor parte de este incremento será por los accidentes cerebrovasculares ocurridos en individuos mayores de 75 años.

Género

El Framingham Heart Study reveló que las mujeres que sufren la menopausia antes de los 42 años de edad duplican el riesgo de padecer un infarto cerebral. Además, el consumo de estrógenos en mujeres postmenopáusicas también incrementa el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.

Por otra parte, se ha evidenciado que el consumo de anticonceptivos orales de baja dosis de estrógenos aumenta un 93% el riesgo de accidente isquémico.

Otro factor de riesgo de ictus en mujeres jóvenes es la migraña con aura, sobre todo si son fumadoras o toman anticonceptivos orales. La combinación de estos tres factores incrementa el riesgo en 9 veces en comparación con las mujeres donde no concurren ninguna de estas características.

Herencia o historia familiar

La heredabilidad es la relación entre la variación debida a causas genéticas respecto de la variación total de un rasgo o medida. Los marcadores genéticos descritos hasta la fecha no se han mostrado como buenas herramientas en la predicción del riesgo cerebrovascular más allá de los modelos actuales que incorporan los antecedentes familiares. Tampoco han mostrado su utilidad en la detección de la aterosclerosis subclínica más allá de los factores de riesgo tradicionales.

Según los últimos estudios, tener un antecedente familiar de infarto cerebral a los 65 años incrementa por 3 el riesgo de padecer un ictus frente a la ausencia de dicho antecedente familiar.

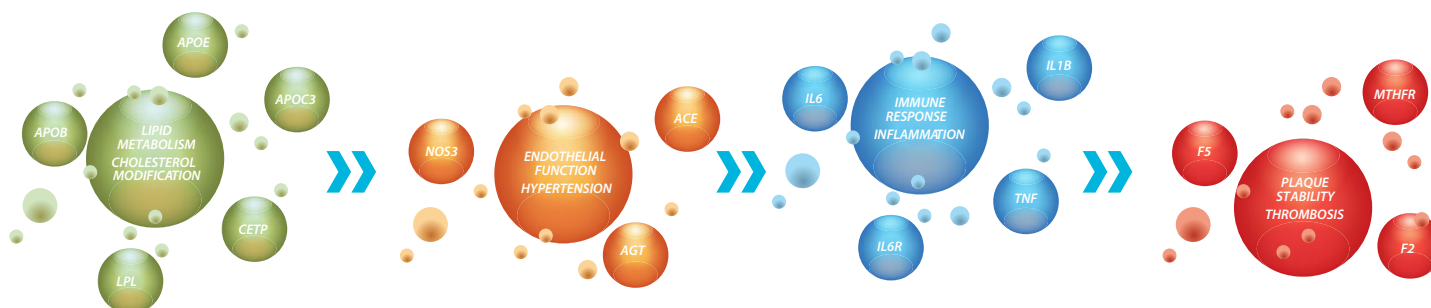
A continuación entraremos a valorar la utilidad como herramientas predictivas de los actuales marcadores genéticos utilizados en el panel genético de riesgo cerebrovascular.

Marcadores genéticos de riesgo cerebrovascular

Debido a la interacción entre genes y ambiente, las enfermedades cerebrovasculares se pueden prevenir a través de la actuación sobre los factores ambientales con un plan de prevención adecuado. El conocimiento de los genes implicados en el desarrollo de estas enfermedades nos permite hacer ciertas predicciones con respecto al riesgo, susceptibilidad o resistencia a su desarrollo. Las pruebas genéticas para las enfermedades cerebrovasculares establecen la susceptibilidad, riesgo o probabilidad de un individuo de sufrir la enfermedad. Por esta razón, los resultados de las pruebas simplemente indican que una persona puede tener una mayor probabilidad, riesgo o susceptibilidad de padecer la enfermedad que la población en general, pero eso no significa que la persona necesariamente vaya a desarrollar esta enfermedad, ya que este riesgo se ve influenciado por otras variables, tales como factores condicionantes externos.

Las pruebas genéticas de este tipo se integran en paneles multigénicos, debido a que el desarrollo de estas enfermedades no es causada por un único gen,

Genética del proceso aterogénico



sino por la interacción de una serie de genes. Estos paneles genéticos estudian diferentes polimorfismos genéticos o variaciones en la secuencia de ADN, que están involucrados en el desarrollo, el pronóstico y la evolución de estas patologías, y representan una herramienta clave en la práctica médica.

Riesgo cerebrovascular y metabolismo lipídico

Entre los muchos factores de riesgo ambientales y genéticos, los niveles elevados de colesterol en suero son, por sí solos, suficientes para provocar el desarrollo arteriosclerótico, tanto en humanos como en modelos animales, incluso en ausencia de otros factores de riesgo. Variaciones en genes que codifican para apolipoproteínas tales como APOB, APOCII y APOE, así como la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y la lipoproteína lipasa (LPL), juegan un papel importante en el metabolismo lipoproteico y están vinculadas al desarrollo aterosclerótico y al incremento del riesgo vascular.

APOA2 - Apolipoproteína AII

La apolipoproteína A2 (APOA2) es el segundo componente más abundante del HDL-colesterol. Se han relacionado variantes del gen *APOA2* con resistencia a insulina, obesidad y riesgo aterosclerótico. El genotipo *APOA2*265CC* (rs5082) se asocia con obesidad y aumento del apetito. Los individuos homocigotos *APOA2*265CC* con niveles elevados de grasas saturadas en su dieta están fuertemente predispuestos a presentar un mayor índice de masa corporal y parámetros de obesidad.

APOA5 - Apolipoproteína AV

APOA5 es un componente del HDL-colesterol y está relacionado con la concentración de triglicéridos, un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Los haplotipos *APOA5*2* y *APOA5*3* están asociados con un aumento de las concentraciones de triglicéridos en plasma. Las mutaciones en este gen se han asociado con hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia tipo 5: La variante *APOA5*644T* (rsrs662799) se asocia con IMC elevado y capacidad de respuesta a la pérdida de peso. *APOA5*1131C* se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de placa en la carótida en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III. Diferentes variantes de *APOA5* (T1131C, IVS3+G476A, C56G, y T1259C) se asocian con niveles incrementados de triglicéridos.

APOB - Apolipoproteína B

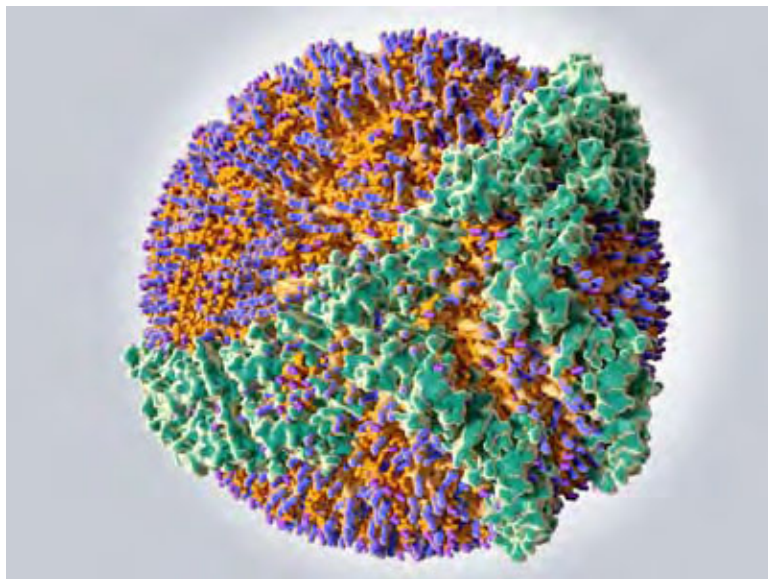
Es el componente lipoproteico principal de quilomicrones y LDL-colesterol. Los portadores del alelo *APOB*7545T* (rs693) se asocian con niveles incrementados de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol, pero responden mejor a una dieta baja en grasa, con una reducción significativamente mayor en sus niveles de LDL y ApoB. Los homocigotos *APOB*12669AA* (Lys4154Lys) presentan una reducción de 3 a 5 veces en el riesgo de

enfermedad cerebrovascular isquémica y accidente cerebrovascular isquémico. Esto podría explicarse por los menores niveles en plasma de apolipoproteína B y LDL-colesterol causados por un aumento del catabolismo de las partículas de LDL.

APOC3 - Apolipoproteína CIII

La apolipoproteína CIII es, en sí misma, una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). APOC3 inhibe a la lipoproteína lipasa y a la lipasa hepática; se cree que retrasa el catabolismo de partículas ricas en triglicéridos. El aumento de los niveles de apoCIII induce el desarrollo de hipertrigliceridemia.

La variante *APOC3*3175G* (S2) se asocia con una mayor estabilidad y un mayor nivel de expresión de apoCIII, que se traduce en un mayor riesgo de enfermedad vascular debido a su implicación en



el metabolismo de los triglicéridos. La ausencia de APOC3, el inhibidor natural de LPL, mejora la absorción de ácidos grasos a partir de triglicéridos plasmáticos en el tejido adiposo, favoreciendo la aparición de obesidad inducida por la dieta, además de generar grave resistencia a la insulina. Es por ello que APOC3 es un objetivo prioritario en el tratamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina.

APOE - Apolipoproteína E

Codifica para la apolipoproteína E, que interviene en el catabolismo de las proteínas ricas en triglicéridos y en la homeostasis del colesterol. La presencia del alelo *APOE*E4* del gen *APOE* está ligada a niveles altos de colesterol y de betalipoproteínas, así como a la propensión a sufrir enfermedades cardiovasculares. La presencia del alelo *APOE*E2* está ligada a riesgo incrementado de Hiperlipoproteinemia tipo III, niveles altos de colesterol, triglicéridos y beta-VLDL, así como al desarrollo de aterosclerosis e incremento del riesgo vascular.

CETP - Proteína de transferencia de ésteres de colesterol

Codifica para la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol estimulando la recuperación de colesterol. El polimorfismo G+279A (rs708272) del gen *CETP* (también denominado Taq IB) está asociado con niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de actividad CETP en plasma (presencia del alelo *CETP**+279G o B1), que contribuyen a un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

como eliminando las lipoproteínas de la circulación. LPL influye en la interacción de las lipoproteínas aterogénicas con la superficie de la célula y con los receptores de la pared vascular. Estudios recientes relacionan el polimorfismo *LPL**1421C>G (rs328, Ser447Stop] con un menor riesgo de padecer trastornos en las arterias coronarias, debido a su relación con un aumento del HDL-colesterol y una disminución de los triglicéridos. Por lo tanto, la variante 447Stop tiene una mayor actividad enzimática, por lo que se le atribuye un efecto protector frente al desarrollo aterosclerótico y enfermedad coronaria posterior.

Marcadores genéticos y metabolismo lipídico

Gen	Nombre	Locus	dbSNP	Polimorfismo
<i>APOA2</i>	Apolipoproteína AII	1q23.3	rs5082	c.265T>C
<i>APOA5</i>	Apolipoproteína AV	11q23.3	rs662799	c.644C>T
<i>APOB</i>	Apolipoproteína B	2p24.1	rs693	c.2488C>T
<i>APOC3</i>	Apolipoproteína CIII	11q23.3	rs5128	c.3175C>G; S1/S2
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E	19q13.2	rs429358	c.3932T>C; p.Cys112Arg
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E	19q13.2	rs7412	c.4070C>T, p.Arg158Cys
<i>CETP</i>	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol	16q13	rs708272	c.+279G>A
<i>FABP2</i>	Proteína de unión a ácidos grasos tipo 2, intestinal	4q26	rs1799883	c.163G>A; p.Ala54Thr
<i>LPL</i>	Lipoproteína lipasa	8p21.3	rs328	c.1421C>G; S447X

La expresión de *CETP* conduce a un aumento moderado de la placa de ateroma en ratones deficientes para apoE y LDLR, lo que sugiere un efecto proaterogénico de la actividad de CETP en entornos metabólicos en las que la eliminación de remanentes de LDL-colesterol se ve gravemente afectada.

FABP2 - Proteína de unión a ácidos grasos tipo 2, intestinal

Las proteínas intracelulares de unión a ácidos grasos (FABPs) pertenecen a una familia multigénica dividida en al menos tres tipos distintos, hepáticas, intestinales y cardíacas. Se cree que están involucradas en la absorción, metabolismo intracelular y transporte de ácidos grasos de cadena larga. FABP2 se encuentra en las células epiteliales del intestino delgado interviniendo fuertemente en la absorción y metabolismo de grasas. El polimorfismo *FABP2**163G>A (rs1799883, Ala54Thr) se asocia con: obesidad, elevado índice de masa corporal, aumento de grasa abdominal, niveles de leptina elevados, resistencia a insulina, niveles de insulina elevados, e hipertrigliceridemia. Los individuos portadores de la variante *FABP2**163A (54Thr) presentan mayor capacidad de absorción de grasa y tienden a tener un metabolismo más lento, lo que les sitúa en una tendencia de aumento de peso, pérdida de peso más lento y dificultad para perder grasa abdominal.

LPL - Lipoproteína lipasa

Desempeña una función clave en el metabolismo lipoproteico hidrolizando los triglicéridos que forman parte del VLDL y los quilomicrones, así

Riesgo Cerebrovascular e hipertensión

Los factores genéticos y ambientales asociados con el desarrollo de la hipertensión arterial son marcadores altamente informativos del riesgo de desarrollar patologías cerebrovasculares. Las enzimas que se relacionan con la inestabilidad endotelial, tales como la óxido nítrico sintetasa endotelial (NOS3), que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido Arginina y es un constituyente de las células endoteliales vasculares; la enzima convertidora de angiotensina (ACE), que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y el equilibrio de electrolitos; y, el angiotensinógeno (AGT), asociado con un mayor riesgo de hipertensión esencial, juegan un papel crucial en la función endotelial y en la profusión de la placa aterosclerótica. El perfil genético de riesgo de hipertensión aborda el estudio de genes implicados en la inmigración de células de músculo liso desde la capa media de la pared arterial, pasando la lámina elástica interna, hasta la íntima o el espacio subendotelial.

ACE - Enzima convertora de angiotensina I

Es una dipeptidil carboxipeptidasa que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y en el balance de electrolitos y la presión sanguínea hidrolizando la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor, y un péptido estimulante de aldosterona. La enzima también es capaz de inactivar la bradicinina, un potente vasodilatador. Las variantes de riesgo en este gen están asociadas con una alta predisposición a desarrollar hipertensión arterial esencial lo que favorece el padecimiento de otras patologías cardiovasculares.

AGT - Angiotensinógeno

El angiotensinógeno y sus formas escindidas angiotensina I y II, son importantes reguladoras de la presión arterial. Como parte del sistema renina-angiotensina, el precursor angiotensinógeno se expresa en el hígado y se escinde por acción de la renina en respuesta a la bajada de la presión arterial. El producto resultante, la angiotensina I, es catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) para generar angiotensina II, que es la enzima fisiológicamente activa. AGT está implicado en el mantenimiento de la presión arterial y en la patogénesis de la hipertensión esencial y preeclampsia. Las variantes más comunes, *AGT*620T* (rs4762, c.620C>T, p.Thr207Met: T174M) y *AGT*803C* (rs699, c.803T>C, p.Met268Thr: M235T) están asociadas con riesgo incrementado de hipertensión esencial, pudiendo causar disgenesia tubular renal, un trastorno grave del desarrollo, así como fibrilación auricular.

NOS3 - Óxido nítrico sintetasa 3, endotelial

Codifica para la enzima óxido nítrico sintetasa 3, que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina y es constitutiva de las células del endotelio vascular. El polimorfismo *NOS3*894G>T* (rs1799983, Glu298Asp), y concretamente la presencia del alelo *NOS3*894T* está asociada a una menor actividad de la enzima NOS3, lo que implica un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares, como el ictus de tipo isquémico, independientemente de la edad, el género, la hipertensión y la hipercolesterolemia.

de la enfermedad autoinmune, aunque las razones para estas asociaciones siguen sin estar claras. Actualmente se reconoce que la aterosclerosis es un ejemplo específico de una respuesta inflamatoria crónica a la dislipidemia y a otros factores de riesgo. Las células espumosas y el endotelio activado también producen citoquinas proinflamatorias tales como la interleuquina 1 (IL1), IL6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que promueven el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

IL1B - Interleuquina 1-beta

Codifica para un miembro de la familia de citoquinas interleuquina 1, sintetizadas como proproteínas por macrófagos activados y posteriormente procesadas catalíticamente a formas activas por la caspasa 1 (CASP1/ICE). Se han descrito niveles incrementados de marcadores de inflamación con enfermedad vascular isquémica. Se postula la influencia de polimorfismos en *IL1* en la modulación del patrón inflamatorio involucrado en la formación de trombos que pudiera desencadenar procesos arteriales isquémicos.

Pacientes portadores del genotipo *IL1B*512TT* muestran un menor riesgo de infarto de miocardio e ictus tras el ajuste con factores de riesgo convencionales. Las células mononucleares de voluntarios portadores del alelo *IL1B*512T* mostraron una disminución en la liberación de IL1 y una expresión de factor tisular disminuida tras la estimulación con lipopolisacáridos en comparación con los homocigotos *IL1B*512CC*.

Marcadores genéticos e hipertensión

Gen	Nombre	Locus	dbSNP	Polimorfismo
<i>ACE</i>	Enzima convertidora de angiotensina I	17q23.3	rs4332	c.49666T>C
<i>AGT</i>	Angiotensinógeno	1q42.2	rs4762	c.620C>T; p.Thr207Met
<i>AGT</i>	Angiotensinógeno	1q42.2	rs699	c.803T>C; p.Met268Thr
<i>NOS3</i>	Óxido nítrico sintetasa 3, endotelial	7q36.1	rs1799983	c.894G>T

Riesgo cerebrovascular e inflamación

La aterosclerosis puede ser considerada como una forma de inflamación crónica resultante de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T, y los elementos celulares normales de la pared arterial. Este proceso inflamatorio puede, en última instancia, conducir al desarrollo de lesiones complejas, o placas, que aparecen en el lumen arterial. Como resultado de la ruptura de placa aparecen las complicaciones clínicas agudas como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Los marcadores circulantes de inflamación se asocian con riesgo de aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y progresión

IL6 - Interleuquina 6

Es una citoquina pleiotrópica implicada en la regulación de la reacción de fase aguda, la respuesta inmune, y la hematopoyesis, pudiendo jugar un papel en la megacariocitopoyesis y producción plaquetaria. El polimorfismo *IL6*174G>C* (rs1800795) en la región 5' parece estar asociado con diferencias en los niveles plasmáticos de IL6 en voluntarios sanos. Se ha encontrado que los portadores del alelo *IL6*174G*, que se asocia con mayor secreción de IL6, tienen niveles incrementados de triglicéridos plasmáticos, VLDL y ácidos grasos libres, así como niveles más bajos de HDL-colesterol. Por otra parte, se ha descrito una fuerte asociación entre el genotipo *IL6*174CC* y el infarto lacunar. El polimorfismo *IL6*573G>C* (rs1800796) en la región 5' está significativamente asociado con infarto cerebral aterotrombótico y hemorragia intracerebral.

IL6R - Receptor de interleuquina 6

Codifica para una subunidad del complejo receptor de IL6. El polimorfismo *IL6R*1510A>C* (rs8192284, Asp358Ala), está significativamente asociado con niveles circulantes de IL6SR. La variante *IL6R*1510C* tiene una incidencia del 35% en europeos y de tan sólo el 4% en africanos, siendo responsable de diferencias en la concentración de IL6SR circulante.

TNF - Factor de necrosis tumoral

Codifica para el factor de necrosis tumoral, una citoquina proinflamatoria secretada predominantemente por monocitos y macrófagos y que afecta al metabolismo lipídico, coagulación, resistencia a insulina y función endotelial. Se han encontrado evidencias *in vivo* de la implicación de TNF-alfa en la hidrólisis de esfingomielina, producción de ceramida y apoptosis mediada por ceramida. El polimorfismo *TNF308G>A* (rs1800629) se ha relacionado con niveles incrementados de cortisol en saliva y obesidad en individuos homocigotos *TNF*308AA*. También se ha descrito una asociación entre la variante *TNF*308G* en homocigosis y un riesgo incrementado de padecer migraña, debido probablemente al efecto de este polimorfismo sobre el flujo sanguíneo cerebral.

Riesgo cerebrovascular y trombosis

Aunque las lesiones ateroscleróticas avanzadas pueden dar lugar a síntomas isquémicos como resultado del progresivo angostamiento del lumen del vaso, los eventos vasculares agudos que resultan en infarto de miocardio e ictus se achacan generalmente a la ruptura de la placa y trombosis.

La trombosis venosa es una enfermedad de etiología múltiple, desencadenada por la asociación de factores genéticos, factores adquiridos y la influencia del medio ambiente. La presencia de las alteraciones

hemostáticas relacionadas con la aparición de fenómenos trombóticos supone un riesgo relativo, que con frecuencia necesita de la asociación de factores ambientales para manifestarse. En los pacientes con alguna de estas alteraciones el riesgo trombótico aumenta de forma exponencial cuando se asocian situaciones de riesgo: intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tratamientos hormonales y sobre todo la edad. Es frecuente además que individuos con defectos similares tengan comportamientos clínicos distintos, y a la inversa, no se encuentran alteraciones detectables en algunos pacientes con episodios trombóticos de repetición o en familias con alta incidencia de las mismas.

Variaciones en el factor de coagulación II o protrombina (F2), factor V de Leiden (F5) y metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), son marcadores de riesgo incrementado aterotrombótico.

F2 - Factor de coagulación II, trombina

Codifica para el Factor II de coagulación o protrombina, implicado en la coagulación sanguínea. Esta proteína plasmática es la precursora de la trombina, implicada en la formación del coágulo. El polimorfismo *F2*20210G>A* (rs1799963) se encuentra en el 3% de la población del sur de Europa. Esta alteración está relacionada con un aumento de los niveles plasmáticos de protrombina. Las personas que llevan una copia de esta mutación (alelo *F2*20210A*) tienen 6 veces más probabilidades de sufrir una trombosis. Las mujeres embarazadas o tratadas con anticonceptivos tienen un riesgo 16,3 veces mayor de sufrir trombosis si son portadoras de la mutación.

F5 - Factor de coagulación V, Leiden

Codifica para el Factor V de Leiden, uno de los factores implicados en la coagulación sanguínea. La función del Factor V es inactivada por la Proteína C, que constituye uno de los mecanismos anticoagulantes más importantes. La trombina, cuando se une a

Marcadores genéticos e inflamación

Gen	Nombre	Locus	dbSNP	Polimorfismo
<i>IL1B</i>	Interleuquina 1 beta	2q13	rs1143634	c.3954T>C
<i>IL6</i>	Interleuquina 6	7p15.3	rs1800795	c.174G>C
<i>IL6</i>	Interleuquina 6	7p15.3	rs1800796	c.573G>C
<i>IL6R</i>	Receptor de interleuquina 6	1q21.3	rs8192284	c.1510A>C
<i>TNF</i>	Factor de necrosis tumoral	6p21.33	rs1800629	c.308G>A

Marcadores genéticos y trombosis

Gen	Nombre	Locus	dbSNP	Polimorfismo
<i>F2</i>	Factor de coagulation II, trombina	11p11.2	rs1799963	c.20210G>A
<i>F5</i>	Factor de coagulation V, Leiden	1q24.2	rs6025	c.1691G>A
<i>HDAC9</i>	Histona deacetilasa 9	7p21.1	rs11984041	c.31623711C>T
<i>MTHFR</i>	Metilentetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H)	1p36.22	rs1801133	c.665C>T; p.Ala222Val
<i>MTHFR</i>	Metilentetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H)	1p36.22	rs1801131	c.1286A>C; p.Glu429Ala



la trombomodulina en la superficie endotelial, activa a la proteína C y ésta a su vez, inactiva a los factores V y VIII. La mutación $F5*1691G>A$ (rs6025, Arg506Gln) en el gen *F5*, presenta una alta prevalencia en caucosoides, entre un 5 y un 10%. La presencia de la mutación 1691A impide la inactivación del factor V por parte de la proteína C, provocando un estado de hipercoagulabilidad y un aumento del riesgo trombótico. Los estudios sugieren un aumento de 50 a 100 veces en el riesgo de trombosis venosa para los portadores en homocigosis del alelo *F5*1691A* (506Q) y de 5 a 10 veces para los portadores heterocigotos.

HDAC9 - Histona deacetilasa 9

Las histonas juegan un papel crítico en la regulación transcripcional, en la progresión del ciclo celular, y en eventos del desarrollo. Los mecanismos epigenéticos de acetilación/desacetilación de histonas alteran la estructura cromosómica y afectan al acceso de los factores de transcripción al ADN. La proteína codificada por el gen *HDAC9* es una histona desacetilasa implicada en la hematopoyesis que se expresa ubicuamente, con altos niveles de expresión en el tejido cardíaco, el músculo y el cerebro. El polimorfismo rs11984041 (c.31623711C>T) ha sido relacionado con riesgo incrementado de ictus, si

bien, hasta la fecha, no aparece correlacionado con hipertensión, hiperlipidemia, o diabetes.

MTHFR - Metilentetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H)

Codifica para la Metilentetrahidrofolato Reductasa, que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de homocisteína a metionina. El polimorfismo *MTHFR*677C>T* (rs1801133, Ala222Val) da lugar a una proteína con actividad enzimática reducida y termolabilidad incrementada cuando aparece la variante *MTHFR*677T* en homocigosis o heterocigosis. Los individuos *MTHFR*677TT* presentan niveles en plasma de homocisteína elevados y tienen niveles de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular prematura hasta tres veces superiores al resto. Otra mutación también relacionada con una reducción en la actividad enzimática es la *MTHFR*1298A>C* (rs1801131, Glu429Ala), aunque este descenso en la actividad no parece estar relacionado con niveles plasmáticos de homocisteína incrementados ni concentraciones menores de folato en plasma como ocurre con los *MTHFR*677TT*. Aumentar la ingesta de folato (0,8 mg de ácido fólico) reduce en un 16% el riesgo de cardiopatía isquémica y en un 24% el de accidente cerebrovascular.

Fármacos utilizados en terapia cerebrovascular

Antihemorrágicos	
Eltrombopag	CYP1A2 UGT1A1
Antitrombóticos	
Apixabán	CYP1A2
Argatrobán	CYP3A4 CYP3A5
Ácido Acetilsalicílico	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 G6PD UGT1A1
Cilostazol	CYP2D6 CYP2C19 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Clopidogrel	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 ABCB1
Prasugrel	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5
Ticagrelor	CYP3A4 CYP3A5
Ticlopidina	CYP2C19 CYP3A4 CYP3A5
Treprostinil	CYP2C9
Acenocumarol	CYP2C9 CYP1A2 VKORC1
Fenprocumon	CYP2C9 VKORC1
Warfarina	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 UGT1A1 VKORC1
Renina-angiotensina	
Captopril	CYP2D6
Enalapril	CYP3A4 CYP3A5
Lisinopril	CYP3A4 CYP3A5
Temocapril	SLC01B1
Candesartán	CYP2C9
Irbesartán	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5
Losartán	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 UGT1A1 ABCB1
Olmesartán	CYP2C9 SLC01B1
Valsartán	CYP2C9 SLC01B1
Aliskirén	CYP3A4 CYP3A5
Antihipertensivos	
Clonidina	CYP1A2
Metildopa	CYP3A4 CYP3A5
Doxazosina	CYP2D6 CYP2C19 CYP3A4 CYP3A5
Hidralazina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 NAT2 SLC01B1
Ambrisentán	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5
Bosentán	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 SLC01B1
Sitaxentán	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5
Betabloqueantes	
Carvedilol	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 UGT1A1
Pindolol	CYP2D6
Propranolol	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Sotalol	CYP2D6 CYP2C19
Timolol	CYP2D6 CYP2C19
Betaxolol	CYP2D6 CYP1A2
Bisoprolol	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5
Celiprolol	ABCB1
Metoprolol	CYP2D6 CYP2C19
Nebivolol	CYP2D6
Talinolol	ABCB1
Bloqueantes canal calcio	
Diltiazem	CYP2D6 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 ABCB1
Verapamil	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 ABCB1
Amlodipino	CYP3A4 CYP3A5
Felodipino	CYP3A4 CYP3A5
Isradipino	CYP3A4 CYP3A5
Lacidipino	CYP3A4 CYP3A5
Nicardipino	CYP2D6 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Nifedipino	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5
Nimodipino	CYP3A4 CYP3A5
Nisoldipino	CYP3A4 CYP3A5
Nitrendipino	CYP3A4 CYP3A5

Antiarrítmicos	
Disopiramida	CYP3A4 CYP3A5
Procainamida	CYP2D6 NAT2
Quinidina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 ABCB1
Lidocaina	CYP2D6 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Mexiletina	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Flecainida	CYP2D6 CYP1A2
Propafenona	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Amiodarona	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Dofetilida	CYP3A4 CYP3A5
Dronedarona	CYP3A4 CYP3A5
Moricizina	CYP3A4 CYP3A5
Vernakalant	CYP2D6
Glucósidos cardiacos	
Digoxina	CYP3A4 CYP3A5 ABCB1
Otras preparaciones	
Ibuprofeno	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Indometacina	CYP2D6 CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Ivabradina	CYP3A4 CYP3A5
Ranolazina	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5
Isosorbida	CYP3A4 CYP3A5
Diuréticos	
Bumetanida	NAT2
Furosemida	NAT2
Piretanida	NAT2
Torasemida	CYP2C9 NAT2
Clortalidona	NAT2
Clofenamida	NAT2
Clopmida	NAT2
Clorexolona	NAT2
Fenquizona	NAT2
Indapamida	CYP3A4 CYP3A5 NAT2
Mefrusida	NAT2
Metricrana	NAT2
Metolazona	NAT2
Xipamida	NAT2
Conivaptán	CYP3A4 CYP3A5
Tolvaptán	CYP3A4 CYP3A5
Eplerenona	CYP3A4 CYP3A5
Triamtereno	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2
Modificadores lípidos	
Bezafibrato	CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Ciprofibrato	UGT1A1
Clofibrato	UGT1A1
Fenofibrato	CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Gemfibrozil	CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1
Atorvastatina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 UGT1A1 ABCB1 SLC01B1
Cerivastatina	SLC01B1
Fluvastatina	CYP2D6 CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5
Lovastatina	CYP3A4 CYP3A5 ABCB1 SLC01B1
Pitavastatina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 SLC01B1
Pravastatina	CYP3A4 CYP3A5 ABCB1 SLC01B1
Rosuvastatina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 SLC01B1
Simvastatina	CYP2C9 CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 ABCB1
Ezetimibe	UGT1A1
Vasodilatadores	
Ifenprodiol	CYP2C19
Vasoprotectores	
Betametasona	ABCB1
Dexametasona	CYP3A4 CYP3A5 CYP1A2 ABCB1
Fluocinonida	ABCB1
Fluocortolona	ABCB1
Fluorometolona	ABCB1
Hidrocortisona	ABCB1
Prednisolona	CYP3A4 CYP3A5 ABCB1
Triamcinolona	ABCB1

Farmacogenética de la terapia cerebrovascular

La farmacogenética ofrece la oportunidad de mejorar en gran medida el tratamiento farmacológico a través de la personalización, evitando problemas como las interacciones de alto riesgo, las reacciones adversas o la ineficacia terapéutica. Este es un avance hacia la eliminación del método utilizado actualmente de ensayo y error para la prescripción de medicamentos, donde los pacientes son sometidos a diferentes dosis de fármacos y/o diferentes opciones terapéuticas. La información proporcionada por el análisis farmacogenético es muy valiosa, ya que un único análisis genético proporciona toda la información sobre el metabolismo de los fármacos que será válida para toda la vida.

Teniendo en cuenta el perfil farmacogenético del paciente, el médico puede elegir la mejor opción terapéutica de la lista de fármacos tolerados por el paciente en cuestión. Si el paciente presenta una anomalía genética (metabolizador ultrarrápido, intermedio o lento) en cualquiera de los genes analizados, esto significa que esa enzima hepática no

funciona “normalmente”, y por lo tanto, la respuesta a los fármacos que van por esa ruta será anómala.

En la terapia cerebrovascular como en otras, la variabilidad en la respuesta y la aparición de efectos adversos continúa siendo un serio problema. Hay muchas fuentes de variabilidad en la respuesta a la terapia farmacológica, tales como el incumplimiento terapéutico y las interacciones medicamentosas, pero poder trasladar los avances en farmacogenética a los pacientes individuales y a las poblaciones debe ser un reto abordable para la medicina genómica y personalizada.

A continuación revisaremos los diferentes hallazgos encontrados en el campo de la farmacogenética para mejorar los tratamientos, así como las principales farmacogenes que codifican para enzimas, receptores y transportadores implicados en los procesos ADME, de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, utilizados en la terapia cerebrovascular: agentes antitrombóticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, betabloqueantes, y agentes modificadores de lípidos.

Farmacogenética de la terapia cerebrovascular

Gen	Nombre	Locus	dbSNP	Polimorfismo
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, subfamilia B (MDR/TAP), 1	7q21.1	rs1128503	c.1236C>T; p.Gly412Gly
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, subfamilia B (MDR/TAP), 1	7q21.1	rs2032582	c.2677G>T/A
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, subfamilia B (MDR/TAP), 1	7q21.1	rs1045642	c.3435C>T
<i>ADRB1</i>	Receptor adrenérgico beta-1	10q25.3	rs1801252	c.145A>G; p.Ser49Gly
<i>ADRB1</i>	Receptor adrenérgico beta-1	10q25.3	rs1801253	c.1165G>C; p.Gly389Arg
<i>CACNB2</i>	Canal de calcio dependiente de voltaje, subunidad beta-2	10p12	rs2357928	c.558G>A
<i>CYP1A2</i>	Citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2	5q24.1	rs2069514	g.28338G>A; *1C
<i>CYP1A2</i>	Citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2	5q24.1	rs35694136	c.1635delT; *1D
<i>CYP1A2</i>	Citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2	5q24.1	rs762551	c.9154C>A; *1F
<i>CYP2C19</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19	10q24	rs4244285	c.681G>A, P227P; *2
<i>CYP2C19</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19	10q24	rs12248560	c.806C>T; *17
<i>CYP2C9</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9	10q24	rs1799853	c.430C>T, p.Arg144Cys; *2
<i>CYP2C9</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9	10q24	rs1057910	c.1075A>C, p. Ile359Leu; *3
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6	22q13.2	rs35742686	c.775delA; p.Arg259Glyfs; *3
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6	22q13.2	rs3892097	c.5061G>A; *4
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6	22q13.2	dup/del	*1xN (Dup); *5 (Del)
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6	22q13.2	rs5030655	c.454delT; p.Trp152Glyfs; *6
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6	22q13.2	rs28371725	c.985+39G>A; 41
<i>CYP3A4</i>	Citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4	7q21.1	rs2242480	c.1026+12G>A; *1G
<i>CYP3A4</i>	Citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4	7q21.1	rs35599367	c.522191C>T; *22
<i>CYP3A5</i>	Citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4	7q21.1	rs776746	c.219237G>A; *3
<i>G6PD</i>	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Xq28	rs1050828	c.202G>T; p.Val68Met
<i>G6PD</i>	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Xq28	rs5030868	c.563C>A; Ser188Phe
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1801280	c.341T>C; p.Ile114Thr; *5
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1799930	c.590G>A; p.Arg197Gln; *6
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1799931	c.857G>A; p.Gly286Glu; *7
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1799929	c.481C>T; p.Leu161Leu; *11
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1208	c.803G>A; p.Arg268Lys; *12
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1041983	c.282C>T; p.Tyr94Tyr; *13
<i>NAT2</i>	N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)	8p22	rs1801279	g.191G>A; *14
<i>SLC01B1</i>	Transportador soluble de aniones orgánicos 1B1	12p	rs4149056	c.521T>C; p.Val174Ala; *5
<i>UGT1A1</i>	UDP-glucuronosiltransferasa 1A1	2q37	rs4148323	c.211G>A; *6

ABCB1 - ATP-binding cassette, subfamilia B (MDR/TAP), miembro 1

El gen *ABCB1* codifica para la glicoproteína P (P-gp), considerada la responsable del fenómeno de multirresistencia a fármacos en el tratamiento del cáncer con agentes quimioterápicos, debido a su expresión en las membranas de las células cancerígenas (MDR1/P-gp). P-gp se expresa en diversos tejidos humanos, como el hígado, el riñón, el páncreas y la barrera hemato-encefálica, si bien es de particular interés su expresión funcional en los enterocitos que componen el epitelio del tracto intestinal, donde juega un papel fundamental, junto a los procesos metabólicos, en la función intestinal como barrera para fármacos y xenobióticos en general. En el caso de los fármacos, P-gp determina la biodisponibilidad de los mismos, independientemente de su naturaleza química.

Los tres polimorfismos más ampliamente estudiados son *ABCB1*1236C>T* (rs1128503, Gly412Gly), *ABCB1*2677G>T/A* (rs2032582, Ala893Thr/Ser) y *ABCB1*3435C>T* (rs1045642, Ile1145Ile), que definen los haplotipos más frecuentemente relacionados con multirresistencia a fármacos: *ABCB1*1* (CGC) (resistencia alta), con una frecuencia del 36,84% en europeos, y *ABCB1*2* (TTT) (resistencia baja), con una frecuencia del 40,89% en europeos. El haplotipo TTT (*ABCB1*2*) está asociado con metilación reducida del promotor del gen, que da lugar a una expresión disminuida de *ABCB1*, mientras que el haplotipo CGC (*ABCB1*1*) está relacionado con hipermetilación del promotor y sobreexpresión de *ABCB1*.

La absorción de clopidogrel, y su consiguiente transformación en metabolito activo, se ve disminuida por el flujo de salida mediado por P-gp, condicionado a su vez por el polimorfismo *ABCB1*3435C>T*. La capacidad de respuesta al clopidogrel condiciona el efecto antiplaquetario del medicamento. Los pacientes portadores de dos alelos *ABCB1*3435TT* presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares a 1 año que aquellos con el genotipo *ABCB1*3435CC*. La presencia del alelo *ABCB1*3435T* en metabolizadores lentos para CYP2C19 aumenta el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus.

La digoxina es un glucósido cardiotónico obtenido principalmente de *Digitalis lanata*, que actúa sobre la bomba de sodio y potasio del músculo cardíaco provocando un latido más fuerte y bajando la frecuencia cardíaca. Se utiliza para controlar la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con fibrilación auricular. El margen entre las dosis terapéutica y la tóxica es pequeño. Algunos estudios asocian el haplotipo *ABCB1*2* (TTT) con concentraciones séricas de digoxina incrementadas. En cualquier caso, la magnitud de los cambios descrita parece ser clínicamente irrelevante.

ADRB1 - Receptor adrenérgico beta-1

Los receptores adrenérgicos median en el efecto fisiológico de la epinefrina y de la norepinefrina. *ADRB1* codifica para el receptor adrenérgico beta-

1, que es el objetivo principal de los fármacos betabloqueantes. Dos polimorfismos específicos en este gen, *ADRB1*145A>G* (rs1801252, Ser49Gly) y *ADRB1*1165G>C* (rs1801253, Gly389Arg) han mostrado correlación con hipertensión y riesgo de infarto de miocardio, así como con la capacidad de respuesta a antihipertensivos (atenolol) y betabloqueantes (bisoprolol, metoprolol, timolol, verapamilo).

El polimorfismo *ADRB1*145A>G* se asocia con menor frecuencia cardíaca en reposo en pacientes hipertensos, independientemente de la terapia betabloqueante. Los homocigotos *ADRB1*145AA* (Ser49Ser) experimentan una reducción de la presión arterial significativamente mayor que los portadores del alelo 49Gly después del tratamiento con metoprolol. El análisis de haplotipos de las variantes en los codones 49 y 389 reveló que aquellos con el haplotipo Ser49Gly389/Gly49Arg389 (*ADRB1*H2/H3*) eran prácticamente insensibles al metoprolol, mientras que se observó una mayor respuesta en los sujetos con el haplotipo *ADRB1*H1/H1* (Ser49Arg389 / Ser49Arg389).

CACNB2 - Canal de calcio dependiente de voltaje, subunidad beta-2

CACNB2 codifica para la subunidad beta-2 del canal de calcio dependiente de voltaje tipo L, que es un miembro de la superfamilia de los canales de calcio voltaje-dependientes. Los pacientes *CACNB2*558GG* (rs2357928, c.558G>A) responden mejor al tratamiento antihipertensivo con betabloqueantes frente al tratamiento con bloqueantes de canal de calcio.

CYP1A2 - Citocromo P450 1A2

El citocromo P450 1A2 metaboliza el 5-10% de los fármacos de uso corriente en la clínica. CYP1A2 juega un papel fundamental en el metabolismo de muchos fármacos ampliamente utilizados, incluyendo la clozapina, imipramina, cafeína, fluvoxamina, paracetamol, fenacetina, teofilina, tacrina y otros. Entre los fármacos cardio y cerebrovasculares metabolizados por CYP1A2 podemos destacar antitrombóticos (acenocumarol, apixabán, clopidogrel, cilostazol, warfarina), antiarrítmicos (amiodarona, flecaínida, lidocaina, mexiletina), betabloqueantes (betaxolol, carvedilol, propranolol), y otros medicamentos relevantes como losartan, simvastatina y verapamilo.

Además, CYP1A2 activa muchas aminas aromáticas siendo una enzima clave en la carcinogénesis química. Varios estudios sobre el metabolismo CYP1A2-dependiente de la cafeína o la fenacetina han demostrado que esta enzima se expresa en hígado humano de forma variable entre individuos, lo que sugiere el control polimórfico de la actividad enzimática.

El clopidogrel (pro-fármaco) necesita ser activado por mediación de diferentes CYPs, incluido el CYP1A2, y sabemos que el tabaco es un inductor de la actividad

LipoEsar®

NUTRACÉUTICO

Normalice sus grasas
de forma natural

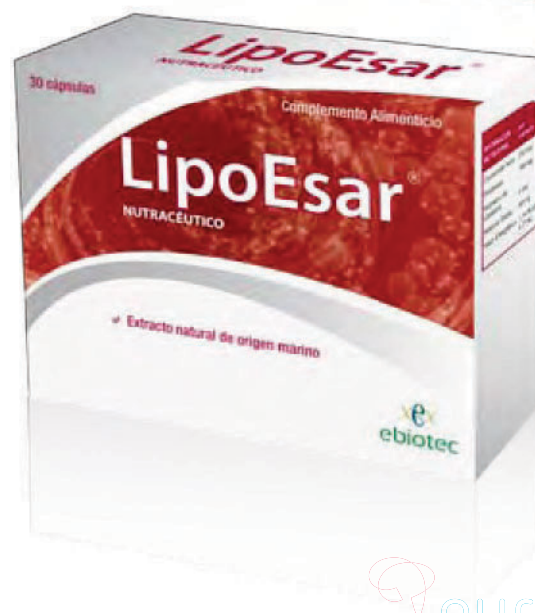
LA SALUD QUE VIENE DEL MAR

LipoEsar®

Es un nutracéutico compuesto por Sardilipina® (E-SAR-94010®), un extracto lipoproteico obtenido mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de la especie *S. pilchardus*. Diversos estudios preclínicos y clínicos demuestran la actividad hipolipemiante y anti-arteriosclerótica de este bioproducto, regulando el metabolismo lipídico mediante la reducción de los niveles de colesterol. Los estudios nutrigenéticos confirman que su actividad depende del gen *APOE*, el cual está involucrado en el transporte de colesterol. **LipoEsar®** no contiene conservantes, gluten ni lactosa.

Referencias:

- Drugs of the Future 1999; 24:167-76.
- AgroFOOD 2008; 19:37-40.
- Pharmaceuticals 2010; 3:3040-100.



 eurospes
BIOTECNOLOGÍA

www.ebiotec.com

enzimática de CYP1A2. Esto da lugar a la conocida como “paradoja del fumador”, consistente en una mejor respuesta al clopidogrel por parte de los fumadores, pero sólo observable en portadores de la variante *CYP1A2*163A*, lo que sugiere una respuesta genotipo-dependiente del clopidogrel.

CYP2C19 - Citocromo P450 2C19

El citocromo P450 2C19 metaboliza el 5-10% de los fármacos de uso corriente en la clínica. El 2-6% de los europeos, el 15-20% de los japoneses y el 10-20% de los africanos son portadores de una variante metabolizadora lenta de esta enzima. No obstante existe una gran variabilidad entre distintos grupos poblacionales. Por ejemplo, el porcentaje de polinesios metabolizadores lentos varía entre el 38-79% dependiendo de la isla. CYP2C9 es una importante enzima metabolizadora de fármacos que cataliza la biotransformación de muchos fármacos de utilidad clínica como antidepresivos, barbitúricos, inhibidores del la bomba de protones, antimaláricos y quimioterápicos.

En terapia cardio y cerebrovascular, CYP2C19 está involucrado en el metabolismo de antitrombóticos (cilostazol, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, warfarina), betabloqueantes (carvedilol, metoprolol, propranolol, sotalol, timolol), antihipertensivos (ambrisetán, doxazosina) y otros medicamentos relevantes como indometacina, losartán y verapamilo.

Se ha detectado que los individuos portadores de variantes defectivas para *CYP2C19* responden bien al clopidogrel, pero no al prasugrel, lo que sugiere la necesidad de analizar este citocromo antes de decantarse por alguna de estas dos opciones terapéuticas.

CYP2C9 - Citocromo P450 2C9

CYP2C9 metaboliza el 15% de los fármacos utilizados en clínica. El 35% de los caucosoides son portadores de una variante metabolizadora lenta de esta enzima. CYP2C9 es una importante enzima metabolizadora de fármacos involucrada en la biotransformación de bloqueantes de angiotensina II (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán), antitrombóticos (acenocumarol, aspirina, clopidogrel, prasugrel, fenprocumón, treprostinil, warfarina), antiarrítmicos (amiodarona, lidocaína, quinidina), antihipertensivos (ambrisetán, bosentán, sitaxentán), estatinas (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, simvastatina), antiinflamatorios no esteroideos, pro-fármacos alquilantes antitumorales, sulfonilureas y muchos otros. De especial interés son algunos medicamentos de estrecho índice terapéutico como la S-warfarina, tolbutamida y fenitoína, en las que anomalías en la actividad enzimática de CYP2C9 provocan problemas en el ajuste de dosis y toxicidad. Indicaciones para el análisis de *CYP2C9* incluyen la ausencia de efecto terapéutico o la presencia de efectos secundarios en la administración de fármacos metabolizados por esta enzima.

CYP2D6 - Citocromo P450 2D6

CYP2D6 metaboliza el 25% de los fármacos prescritos. Entre el 7-14% de la población tiene una variante metabolizadora lenta de la enzima, y el 7% porta una variante metabolizadora ultra-rápida. El 35% son portadores de una variante de CYP2D6 no funcional, lo que eleva especialmente el riesgo de reacciones adversas en pacientes polimedicaos.

Entre los fármacos metabolizados por CYP2D6 se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), los antidepresivos tricíclicos (TCA), betabloqueantes, opiáceos, neurolépticos, antiarrítmicos y una gran variedad de sustancias tóxicas de plantas. Medicamentos específicos notables son el Prozac, Zolofit, Paxil, Effexor, hidrocodona, amitriptilina, Claritin, ciclobenzaprina, Haldol, metoprolol, Rythmol, Tagamet, tamoxifeno y difenilhidramina (Allegra, Dytuss y Tusstat). CYP2D6 también es responsable de activar profármacos como la codeína y otros opioides en sus formas activas. La actividad analgésica de estos fármacos se reduce o desaparece en individuos metabolizadores lentos para CYP2D6.

Entre los fármacos específicos para terapia cardio y cerebrovascular metabolizados por CYP2D6 podemos encontrar antiarrítmicos (amiodarona, flecainida, lidocaina, mexiletina, procainamida, propafenona, vernakalant) y betabloqueantes (betaxolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol).

CYP3A4/5 - Citocromo P450 3A4/5

Los citocromos P450 3A4/5 (CYP3A4/5) metabolizan aproximadamente la mitad de los fármacos de uso clínico. Alrededor del 5% de los europeos portan una variante metabolizadora intermedia de acción lenta para CYP3A4. La prevalencia de las variantes para *CYP3A5* difiere ampliamente dependiendo del origen étnico. Los individuos de origen africano presentan una prevalencia mayor de fenotipos metabolizadores rápidos o ultra-rápidos. CYP3A4 y CYP3A5 están estrechamente relacionadas, metabolizando los mismos fármacos. Sustratos de estas enzimas incluyen medicamentos opioides para el tratamiento del dolor, estatinas, quimioterápicos y anticonceptivos orales combinados.

G6PD - Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

El gen *G6PD* codifica para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Esta proteína es una enzima citosólica codificada por un gen “housekeeping” ligado al cromosoma X cuya función principal es producir NADPH, un donante de electrones clave en la defensa contra los agentes oxidantes y en las reacciones biosintéticas de reducción. *G6PD* destaca por su diversidad genética. Se han descrito muchas variantes de *G6PD*, fundamentalmente originadas por mutaciones sin sentido, con un amplio rango de niveles de actividad enzimática y asociadas a síntomas clínicos. La deficiencia de *G6PD* puede causar ictericia neonatal, hemólisis aguda o anemia

hemolítica no esférica aguda crónica. Se han descrito muchas variantes transcripcionales de este gen que codifican diferentes isoformas de la enzima. En la ruta de la hexosa monofosfato, la G6PD es responsable del único proceso de generación de NADPH que tiene lugar en eritrocitos maduros, donde no tiene lugar el ciclo del ácido cítrico. Por este motivo, la deficiencia de G6PD tiene efectos fisiológicos adversos. Produce pentosas necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos. Las variantes de G6PD se dividen en 5 clases en función de su nivel de actividad enzimática. Estas son: clase 1: deficiencia enzimática con anemia hemolítica no esférica crónica; clase 2: deficiencia enzimática severa (menos del 10%); clase 3: deficiencia enzimática moderada a leve (10-60%); clase 4: deficiencia enzimática muy leve o inexistente (60%); clase 5: actividad enzimática incrementada.

NAT2 - N-acetiltransferasa 2 (arilamina N-acetiltransferasa)

La N-acetiltransferasa 2 (NAT2) juega un papel importante en la detoxificación y/o activación metabólica de ciertos fármacos, químicos ocupacionales y carcinógenos. La enzima producida por NAT2 metaboliza el 1% de los fármacos de uso clínico, incluida la isoniazida, un tratamiento común de la tuberculosis, y numerosas sustancias químicas. Aproximadamente el 50% de la población de USA son acetiladores lentos y el 40% acetiladores intermedios.

El análisis engloba los siete polimorfismos (SNPs) más frecuentes en NAT2, incluyendo 191G>A, 282C>T, 341T>C, 481C>T, 590G>A, 803A>G, y 857G>A. El alelo NAT2*4 codifica la enzima totalmente activa y se considera tradicionalmente como el alelo "wild type" (acetilador rápido). Los cuatro alelos (haplotipos) más representativos que incluyen variaciones en las posiciones 341, 590, 857, y 191 se designan como NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, y NAT2*14, respectivamente, y diferentes estudios muestran que los miembros de estos "clusters" son responsables del fenotipo de acetilador lento.

SLCO1B1 - Transportador soluble de aniones orgánicos 1B1

El gen *SLCO1B1* codifica para una proteína transportadora de aniones orgánicos independiente de sodio y unida a la membrana (OATP1B1) involucrada en la entrada celular activa de muchos compuestos endógenos y xenobióticos. OATP1B1 media en el transporte activo de muchos sustratos endógenos como los ácidos biliares, compuestos xenobióticos y un amplio panel de compuestos farmacéuticos.

El transporte dependiente de OATP1B1 es un paso importante en el aclaramiento hepático mediado de fármacos. Cabe destacar una clase de fármacos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), ya que las estatinas se prescriben ampliamente para la reducción del riesgo cardiovascular (CVD). El transporte por OATP1B1 es particularmente importante en la accesibilidad hepática de la

pravastatina, ya que este compuesto es demasiado hidrofóbico para conseguir entrada hepatocelular significativa por transporte pasivo. El transporte OATP1B1-dependiente podría también ser importante para la forma ácida (activa) de la simvastatina (y otras estatinas menos hidrofóbicas que la pravastatina), y variantes de *SLCO1B1* se han asociado con miopatías inducidas por simvastatina, lo que implica que OATP1B1 está involucrado en el transporte de simvastatina.

En 2011 (actualizado en 2013) la FDA (Agencia del Medicamento de USA) añadió advertencias en el prospecto de la simvastatina sobre el riesgo incrementado de miopatía en pacientes portadores del alelo *SLCO1B1**521C (rs4149056, c.521T>C, p.Val174Ala) incluso a dosis de simvastatina más bajas (40 mg al día) de la establecida como dosis media (80 mg al día).

UGT1A1 - UDP-glucuronosiltransferasa 1A1

Las uridin difosfato glucuronosiltransferasas (UGT) son una superfamilia de enzimas responsables de la glucuronidación de diversos sustratos. La incorporación de ácido glucurónico hace a los xenobióticos y a otras sustancias endógenas más hidrosolubles, permitiendo la eliminación biliar o renal. La familia UGT es responsable de la glucuronidación de cientos de compuestos, incluyendo hormonas, flavonoides y mutágenos ambientales.

Una de las funciones principales de UGT1A1 tiene lugar en el hígado, donde es la única enzima responsable del metabolismo de la bilirrubina, metabolito hidrofóbico derivado del catabolismo del grupo hemo. En general, las enzimas UGT1A se solapan considerablemente en sus especificidades de sustrato, sin embargo, ninguna otra isoenzima puede sustituir a UGT1A1 en la glucuronidación de la bilirrubina.

La variante UGT1A1*28 está presente en el 26-31% de los caucásicos, 42-56% de los afroamericanos y tan sólo el 16% de los asiáticos. UGT1A1*6 presenta frecuencias en japoneses, coreanos y chinos del 13%, 23% y 23%, respectivamente.

Tanto el alelo *28 como el *6 han sido bien caracterizados en su toxicidad farmacológica. En particular, ambos alelos muestran asociaciones con la toxicidad del irinotecan. Además del irinotecan, UGT1A1 también es responsable de la glucuronidación de fármacos tales como el raloxifeno y el etopósido, y se han descrito ciertas asociaciones entre el alelo *28 y parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para estos fármacos. Adicionalmente, el desarrollo de hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con inhibidores de UGT1A1, tales como el atazanavir y el tranilast, se ha asociado con la presencia del alelo *28.

VKORC1 - Vitamina K epóxido reductasa, subunidad 1

El gen *VKORC1* codifica para la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), enzima clave en el ciclo de la vitamina K. Se trata de una proteína integral de

membrana de 163 aminoácidos asociada con el retículo endoplasmático, y su mRNA se expresa ampliamente en numerosos tejidos. *VKORC1* es responsable de la conversión de vitamina K-epóxido en vitamina K, que es el paso limitante en el proceso fisiológico de reciclaje de vitamina K. La disponibilidad de vitamina K reducida es de particular importancia para diferentes factores de coagulación tales como el Factor VII, Factor IX y Factor X. *VKORC1* es de interés terapéutico tanto por su contribución en la variabilidad entre pacientes en los requisitos de dosis de anticoagulantes cumarínicos como por su papel potencial en desórdenes asociados a deficiencias en vitamina K.

La variabilidad de *CYP2C9* y *VKORC1* afecta considerablemente la vida media de la warfarina (Coumadin) y el tiempo de estabilización de la dosis. Los niveles de expresión de enzima, y por lo tanto su concentración, vienen determinados por variaciones en la secuencia de ADN en la región promotora del gen. Diferencias heredadas en *VKORC1* aumentan o disminuyen la cantidad de warfarina necesaria para inhibir la formación de factores de coagulación. Cuando la cantidad de warfarina excede la necesaria, el riesgo de hemorragia se incrementa. Indicaciones para la realización de la prueba incluyen la falta de efecto terapéutico o problemas con efectos secundarios de la warfarina.

Conclusiones

El ictus y demás accidentes cerebrovasculares son trastornos multifactoriales y poligénicos que se producen por la interacción de múltiples factores ambientales y variaciones en la secuencia de diferentes genes.

La aterosclerosis, el principal proceso patológico que conduce al accidente cerebrovascular, comienza en la juventud o en la edad adulta, permaneciendo asintomática durante 20 ó 30 años, hasta la aparición de la enfermedad.

El riesgo genético vascular se puede detectar precozmente y puede incidir en las recomendaciones saludables para la prevención del desarrollo de enfermedades cerebrovasculares.

El conocimiento de los genes implicados en el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular nos permite hacer ciertas predicciones con respecto a los riesgos, susceptibilidades o resistencia a desarrollarla.

La capacidad de identificar pacientes de alto riesgo a través de las pruebas genéticas nos permite la detección de fenotipos intermedios tratables de un modo más rentable.

Las pruebas genéticas predictivas deben integrar paneles multigénicos que identifiquen variaciones en la secuencia de ADN relacionadas con el desarrollo, el pronóstico y la evolución de los trastornos cerebrovasculares, lo que representa una herramienta clave en la práctica médica.

La farmacogenética ofrece la oportunidad de mejorar en gran medida el tratamiento a través de su personalización, evitando problemas tales como interacciones de alto riesgo, reacciones adversas o ineficacia terapéutica.

La farmacogenética es responsable de más del 80% de la eficacia y seguridad de los medicamentos. Sin embargo, el desconocimiento del perfil farmacogenético de la población y la falta de información farmacogenética en el prospecto de los medicamentos, causa más del 50% de prescripciones médicas inadecuadas.

La información proporcionada por el análisis farmacogenético es muy valiosa. Un simple análisis genético proporciona información sobre la respuesta a los fármacos que será válida durante toda la vida. ■

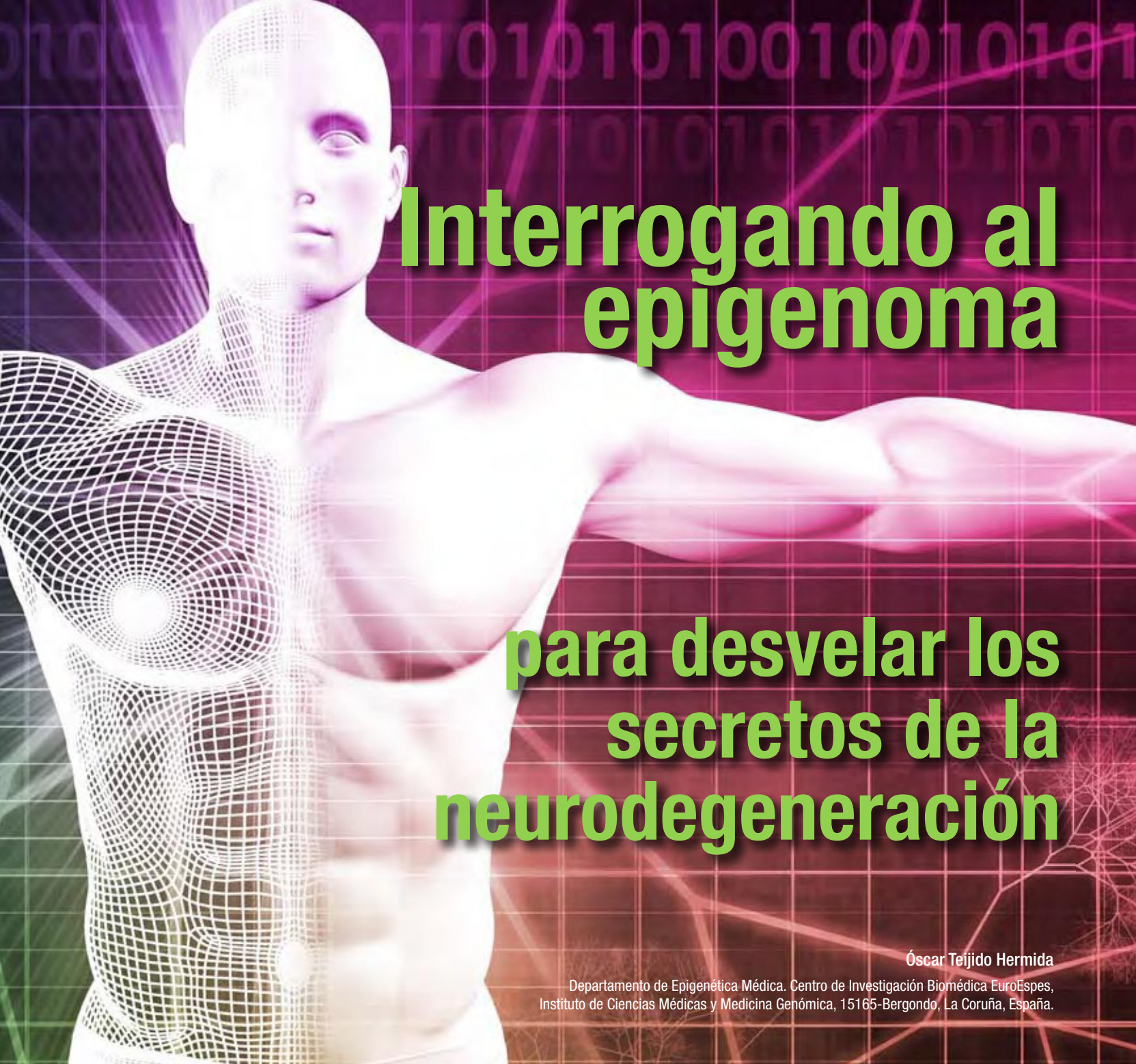


Juan C. Carril

genomica@euroespes.com

Referencias Bibliográficas:

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated January 2015.
2. National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-data files, 2011: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations. <http://www.cdc.gov/nchs/products/nvsr.htm>. Accessed February 16, 2016.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SM et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1989; 298(3):141-51.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74.
5. Luther T, Mackman N. Tissue factor in the heart. Multiple roles in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11:307-12.
6. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1859-67.
7. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H et al. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8):1920-5.
8. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61:1652-61.
9. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke 2004. World Health Organization.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
11. International Stroke Genetics Consortium (ISGC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A et al. Genome-wide association study identifies a variant in *HDAC9* associated with large vessel ischemic stroke. *Nat Genet* 2012; 44:328-33.
12. Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed. 2012, Corunna, Spain.
13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics>. Accessed June 20, 2016.
14. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Med* 2009; 360:753-64.



Interrogando al epigenoma

para desvelar los secretos de la neurodegeneración

Óscar Tejjido Hermida

Departamento de Epigenética Médica. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica, 15165-Bergondo, La Coruña, España.

Los trastornos cerebrovasculares y neurodegenerativos afectan a mil millones de personas en todo el mundo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las características patológicas de las enfermedades neurodegenerativas son el resultado de una combinación de factores genéticos, epigenéticos, metabólicos y ambientales, que dificultan mucho su tratamiento, ya que no se conocen bien sus mecanismos moleculares. De hecho, los fármacos convencionales que están actualmente aprobados por los organismos reguladores Europeos y Norteamericanos (EMEA, FDA), ofrecen, en el mejor de los casos, un alivio sintomático, pero no pueden detener, o al menos ralentizar, el avance de la enfermedad. La medicina genómica ha ayudado mucho a entender las ba-

ses genéticas relacionadas con el cuadro patológico, aunque todavía no puede explicar muchos de los mecanismos de acción de estas enfermedades. Durante los últimos 10-15 años el estudio de la maquinaria epigenética, que regula la función de los genes en base a su interacción con el ambiente, abre nuevos caminos que la genética clásica no puede explicar por sí sola, y por tanto, ofrece nuevas perspectivas para un tratamiento más preciso y efectivo. El estudio de los mecanismos de regulación epigenética permite la identificación de biomarcadores moleculares (o dianas) claves relacionados con el desarrollo de patologías complejas multifactoriales, tales como trastornos neurodegenerativos o cáncer, que no pueden ser detectados con métodos de genética clásica. ➤

Muchos de estos marcadores podrían ser identificados incluso en estadios pre-sintomáticos de la enfermedad, de manera que posibilitaría su diagnóstico precoz y tratamiento preventivo. Además, al contrario que las mutaciones genéticas, los procesos epigenéticos son reversibles, de manera que las alteraciones patológicas en la función de los genes podrían corregirse con un tratamiento adecuado. Por tanto, la epigenómica complementa a la genómica en el entendimiento de los mecanismos de acción de enfermedades complejas y prácticamente intratables, de manera que pueda ofrecerse un tratamiento más efectivo y personalizado para evitar o retrasar significativamente el desarrollo de estas patologías.



...el estudio de la maquinaria epigenética (...) abre nuevos caminos que la genética clásica no puede explicar por sí sola, y por tanto, ofrece nuevas perspectivas para un tratamiento más preciso y efectivo

¿Qué es la epigenética?

La raíz griega del término *epigenética* significa “más allá de la genética”, o en otras palabras, “todo lo que la genética no te ha contado”. El término epigenética ha sido propuesto por Conrad Waddington en 1942 para tratar de explicar todos aquellos fenómenos en la función de los genes que no podían ser explicados por la genética clásica. Han tenido que pasar varias décadas para definirla como “el estudio de cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN”.

Desde el punto de vista de la genética clásica, las desviaciones en el código (secuencia) de un gen, tales como mutaciones puntuales, insercio-

nes o deleciones, generan proteínas defectuosas, y el mal funcionamiento de estas proteínas origina el desarrollo de trastornos o enfermedades. En el caso de la epigenética, el código genético permanece intacto, y la función génica se ve influenciada por la expresión de dicho gen, es decir, el número de copias que se generen de un determinado gen. El nivel de expresión de cada gen está estrictamente regulado y cambia en numerosas ocasiones a lo largo del desarrollo del individuo. Una alteración de estos mecanismos de regulación se traducirá en procesos patológicos, que, en muchas ocasiones, no pueden ser explicados por la genética clásica.

¿Qué factores pueden alterar la expresión de los genes?

Las mutaciones o alteraciones en la secuencia de los genes de un individuo se deben, en su mayor parte, al factor hereditario, aunque algunas de ellas son propias del individuo y generadas durante su proceso de desarrollo embrionario. Dichas modificaciones en el código genético van impresas en el genoma durante toda la vida del individuo. Sin embargo, la regulación de la expresión génica depende de la interacción de los genes con el ambiente, tanto a nivel interno del organismo (cambios hormonales, alteraciones sinápticas, respuesta a medicación, etc.) como a nivel externo (hábitos alimenticios, ejercicio físico, estrés, modificaciones ambientales, etc.). Por tanto, la regulación epigenética es reversible y manipulable, es decir, que la calidad epigenética de un individuo depende de la mejor o peor interacción de dicho individuo con el ambiente que le rodea. Por ejemplo, la epigenética de un individuo que lleva una vida saludable tendrá, a priori, una mejor calidad que la de un individuo que come o bebe en exceso, es fumador, ha estado expuesto a productos tóxicos o lleva una vida de stress.

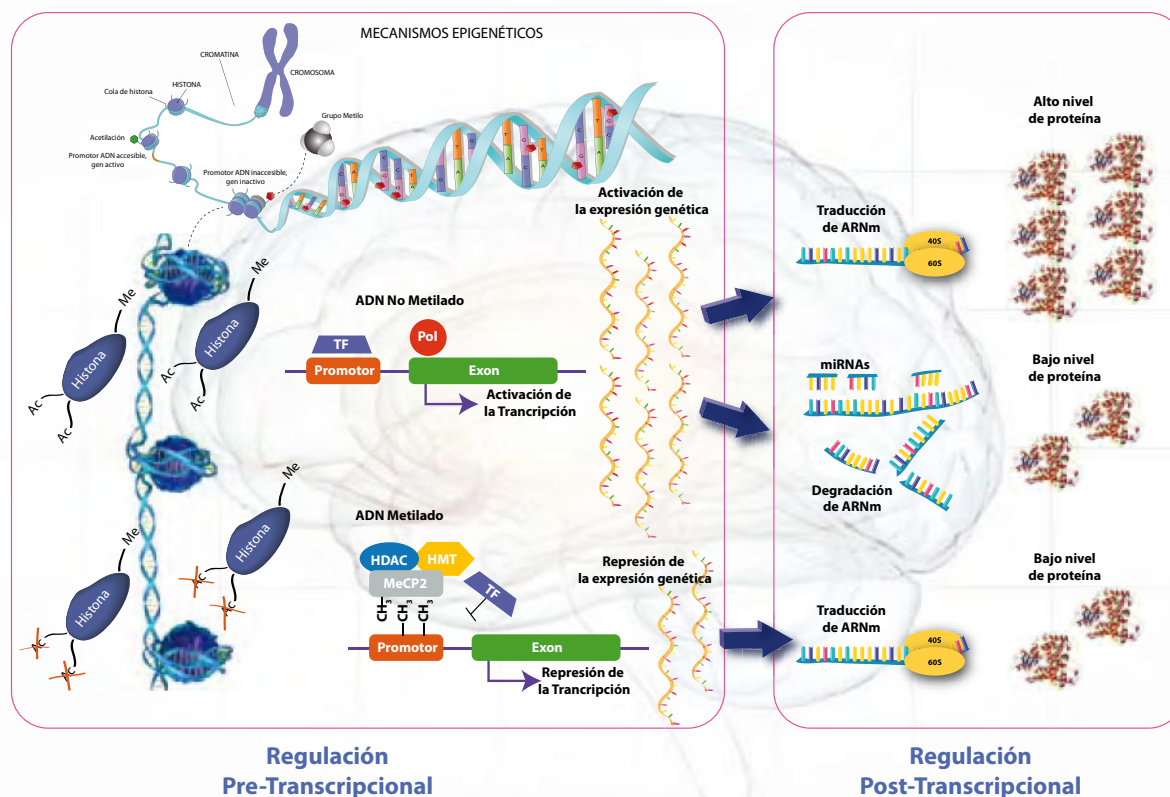
Por tanto, podría definirse a la genética como “lo que eres”, o en otras palabras, lo que va impreso en el código genético del individuo y que es inalterable. En cambio, epigenética sería “lo que haces”, que viene dado por modificaciones reversibles en la expresión génica; y dichos cambios dependen de la interacción del individuo y sus genes con el ambiente

Ejemplos de epigenética en la vida diaria

Uno de los mejores ejemplos de los efectos del ambiente en la función génica es el caso de los gemelos idénticos homocigóticos. Los genomas de estos hermanos están dotados de una secuencia genética idéntica. Sin embargo, sus manifestaciones fenotípicas (su aspecto físico o su salud) pueden ser muy distintas dependiendo de los há-



Figura 1. Mecanismos epigenéticos que controlan la fisiología del Sistema Nervioso



La expresión génica está controlada por distintos mecanismos epigenéticos, tanto a nivel pre-transcripcional, como a nivel post-transcripcional, que regulan la expresión génica (control pre-transcripcional), como la cantidad de ARN mensajero que se traducirá finalmente en proteína (control post-transcripcional). A nivel pre-transcripcional, existen diversas enzimas que modifican la composición química de las histonas o de otros moduladores de la estructura de la cromatina, haciendo que ésta adopte una conformación más “abierta” o más “compacta”. La estructura “abierta” de la cromatina permite el acceso de los factores activadores de la transcripción a los promotores de los genes, por lo tanto, se activa la expresión génica, es decir, se generan más copias de ese gen (ARN mensajero). Por el contrario, esto no es posible cuando la cromatina se encuentra en una conformación “compacta” o “cerrada”, de manera que, en este caso, se reprime la expresión génica. El nivel de metilación de los promotores de los genes también regula la expresión de dichos genes. Cuando el nivel de metilación es bajo, permite la unión de factores activadores de la transcripción al promotor del gen, con lo que se generan muchas copias del gen. Por el contrario, si éste está muy metilado, se le unirán factores represores de la transcripción (como MeCP2) que reprimirán la expresión de ese gen. Una vez generadas las copias de un gen (ARNm), se efectúa una regulación post-transcripcional llevada a cabo por los ARNs no codificantes (ncARNs). Un ejemplo de estos ncARNs son los miARNs (o miRNAs) que se unen a los ARNm, activándolos o degradándolos, y regulando así cuántas copias de ARNm se traducirán a proteína.

Ac: grupo acetilo; Me: grupo metilo; HDAC: enzima deacetilasa de histonas; HMT: enzima metil-transferasa de histonas; MeCP2: proteína de unión a promotor metilado (factor represor de la transcripción); Pol: ADN polimerasa; TF: factor activador de la transcripción; miRNAs: ARNs no codificante (micro-ARNs).

bitos de vida que haya tenido cada uno de ellos. Así, el lugar donde haya vivido cada uno, la gente con la que hayan interactuado, el ritmo de vida de cada uno (exposición a situaciones de stress, alimentación, ejercicio físico, aficiones...), o si alguno de ellos ha sido sometido a algún tipo de tratamiento; todos estos factores pueden hacer que ambos hermanos tengan un fenotipo completamente distinto. Incluso aunque ambos hermanos tengan la misma predisposición genética a desarrollar una enfermedad, la calidad epigenética de cada uno de ellos influirá sobre el momento de inicio y la progresión de dicha enfermedad. En resumen, a pesar de que ambos tienen un genoma idéntico, su *epigenoma* no lo es.

Otro ejemplo clásico se encuentra en cómo la dieta y estilo de vida de madres embarazadas afecta al desarrollo de sus hijos durante la gestación e incluso después del nacimiento.

¿Qué importancia tiene la epigenética en medicina?

A pesar de la aparente versatilidad de la epigenética, hay muchas influencias, tanto intrínsecas como extrínsecas, que afectan a la funcionalidad de nuestros genes, independientemente del cuidado que dediquemos a nuestra salud. Así, influencias como la exposición a productos

Interrogando al epigenoma para desvelar los secretos de la neurodegeneración

tóxicos (ambientales, fármacos), condiciones de stress, una genética defectuosa, presencia de otras patologías, etc., provocan alteraciones patológicas de la maquinaria epigenética¹⁻⁴. Las enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades autoinmunes o la diabetes, entre otras muchas patologías, tienen un origen multifactorial y se encuentran definidas por una compleja interrelación de factores genéticos y ambientales (epigenéticos), lo que las hace muy difíciles de tratar. La maquinaria epigenética en este sentido resulta de gran importancia ya que gobierna todos los procesos metabólicos a nivel molecular, y por tanto, puede ayudarnos a entender muchos procesos patológicos que antes no podíamos detectar. Así, mecanismos como memoria y aprendizaje, deterioro cognitivo

asociado a la edad o trastornos del desarrollo, están en mayor medida regulados epigenéticamente⁵⁻⁷.

El estudio serio de los mecanismos epigenéticos a nivel patológico se remonta en unos 15 años y cada vez resulta de más interés en el campo de la medicina debido a cuatro razones fundamentales: (i) la identificación de dianas o marcadores moleculares relacionados con enfermedades complejas prevalentes que no pueden ser detectados únicamente con estrategias de genética clásica; (ii) la identificación de marcadores de diagnóstico precoz, incluso pre-sintomático, de estas patologías; (iii) la identificación de marcadores que no están directamente relacionados con la enfermedad, pero que influyen en su

Tabla 1. Principales mecanismos epigenéticos y sus implicaciones en procesos biológicos

Mecanismo epigenético	Ejecutores	Función	Implicación epigenética	
Metilación de ADN	DNMTs	Metilación de ADN	- Represión de la transcripción	
	DNDMs	Desmetilación de ADN	- Activación de la transcripción	
Modificaciones estructurales de la cromatina	ATP-CRCs	Reestructuración de la cromatina para permitir la accesibilidad de los factores de transcripción	- Activación/Represión de la transcripción	
	Co-activadores	Acumulación de activadores de la transcripción	- Activación de la transcripción	
	Co-represores	Acumulación de represores de la transcripción	- Represión de la transcripción	
Modificaciones post-traduccionales de las histonas	HATs	Acetilación de histonas	- Activación de la transcripción - Reparación de ADN - Replicación del ADN - Condensación de cromosomas	
	HDACs / SIRTs	Desacetilación de histonas	- Represión de la transcripción	
	HMTs	Metilación de histonas	- Activación/Represión de la transcripción - Reparación de ADN	
	HDMTs	Desmetilación de histonas	- Activación/Represión de la transcripción	
	kinasas	Fosforilación de histonas	- Activación de la transcripción - Reparación de ADN - Condensación de cromosomas	
	Otras		Ubiquitinación de histonas	- Activación de la transcripción - Reparación de ADN
			Sumolización de histonas	- Represión de la transcripción
			Ribosilación de ADP	- Regulación transcripcional y reparación de ADN
ARNs no codificantes	Lnc RNAs	Unión a proteínas y AND genómico	- Regulación de la traducción - Regulación post-traducciona	
	miRNAs	Silenciadores post-traduccionales	- Represión de la traducción	
	siRNAs	Silenciadores post-traduccionales	- Represión de la traducción	
	piRNAs	Silenciadores de transposones de la línea germinal	- Represión de la traducción	

ATP-CRCs: Complejos de reestructuración de la cromatina dependientes de ATP; DNDMs: Demetilinas de ADN; DNMTs: AND metiltransferasas; HATs: Histona acetiltransferasas; HDACs / SIRTs: Histona deacetilasas / sirtuinas; HDMTs: Histona demetilinas; HMTs: Histona metiltransferasas; Lnc RNAs: Largos ARNs no codificantes; miRNAs: Micro-ARNs; piRNAs: Piwi-ARNs; siRNAs: Pequeños ARNs de interferencia.

desencadenamiento; (iv) la reversibilidad de los procesos epigenéticos permite que alteraciones patológicas en la función génica puedan corregirse con un tratamiento adecuado.

Principales mecanismos epigenéticos

Según el Dogma Central de la Biología Molecular, la información contenida en un determinado gen en el ADN, pasa por un proceso de transcripción en el que se genera una versión ligeramente modificada de ese gen, denominado ARN mensajero (ARNm). Este ARNm contiene la información necesaria y específica para ser procesada por el ribosoma en un fenómeno de traducción, en el que se generará la proteína específica correspondiente a ese gen y que ejercerá una función determinada. En el caso de la genética clásica, se estudian mutaciones o cambios en el código de los genes que inhibirían los procesos de transcripción y/o traducción o generarían una proteína defectuosa. La maquinaria epigenética, sin embargo, regula dichos procesos sin la necesidad de un cambio en la secuencia de los genes. Los mecanismos de control epigenético regulan el nivel de expresión de los genes, o dicho de otra manera, el número de copias de ARNm que se generarán a partir de esos genes. La regulación de la expresión génica se ejerce de una forma muy estricta y depende de los requerimientos de la célula. Se trata de un proceso dinámico, es decir, el nivel de expresión de un determinado gen requerido por las células va a depender del tejido, del estado fisiológico y del estadio de desarrollo en que se encuentre. Los mecanismos epigenéticos, influenciados por alteraciones intrínsecas o extrínsecas entre los genes y el ambiente, ejercen un control estricto sobre los niveles de expresión de dichos genes, y por tanto, sobre la cantidad de proteína funcional que se genera. Dichas modificaciones epigenéticas están relacionadas con procesos como la memoria, el desarrollo cognitivo o la vejez, entre otros muchos. Alteraciones anómalas de ese control generarán cantidades demasiado altas o demasiado bajas de proteína, que una reacción en cadena de fallos a nivel metabólico que concluirán en el desarrollo de un proceso patológico¹⁻⁴.

La región promotora (o promotor) es una secuencia que se encuentra antes del inicio de un gen y en ella se regula el nivel de expresión de dicho gen. La transcripción de un gen se lleva a cabo por una serie de enzimas (factores de transcripción) que se unen a la región promotora del gen y promueven la generación de copias de ARNm a partir de ese gen. Los mecanismos epigenéticos de metilación de ADN y los moduladores de la estructura de la cromatina, controlan el acceso de los factores de transcripción a

los promotores de los genes, y ejercen así una regulación *pre-transcripcional* de la expresión génica. Por tanto, cuanto más accesible se encuentre el promotor, mayor número de copias de ARNm se generarán. Sin embargo, en muchas ocasiones sólo algunas copias de ARNm transcritas se traducen en proteína y el resto se degradan. Los ARNs no codificantes se encargan de ese control



...mecanismos como memoria y aprendizaje, deterioro cognitivo asociado a la edad o trastornos del desarrollo, están en mayor medida, regulados epigenéticamente

epigenético *post-traduccional*. La Figura 1 muestra un esquema de los principales mecanismos de regulación epigenética, mientras que la Tabla 1 enumera los diferentes ejecutores de dicha regulación, su actividad y sus implicaciones epigenéticas⁴.

La **metilación de ADN** se lleva a cabo por la incorporación de grupos metilo al promotor de un gen por unas enzimas llamadas DNA-metilinas (DNMTs). Cuanto más metilada se encuentre esta región promotora del gen, menos accesible se encuentra el promotor a los factores de transcripción, y por tanto, se generará un menor número de copias de ARNm. De modo que cuando el promotor de un gen se encuentra “hipermetilado”, el nivel de expresión génica es bajo, y por tanto, la cantidad de proteína generada a partir de ese gen es escasa. Por el contrario, si el promotor se encuentra “hipometilado”, los factores de transcripción podrán actuar sobre la región promotora y se generará un alto número de copias de ARNm. La escasa metilación puede producirse por un bloqueo de las DNMTs o por la acción de enzimas DNA-demetilasas (DNMTs).

La **estructura de la cromatina**, que viene determinada por el grado de empaquetamiento del ADN en los cromosomas, también controla la accesibilidad de los promotores para la maquinaria de transcripción. En las regiones donde la cromatina se encuentra más compacta, el acceso es más limitado, y por tanto, los niveles de expresión génica son menores que en una región de cromatina más laxa. El grado de compactación de la cromatina está controlado por dos tipos de complejos proteicos: (i) **complejos reguladores de la cromatina** ATP-dependientes (ATP-CRCs); (ii) **modificaciones post-traduccionales de las histonas**^{4,5,8-10}.

Los ATP-CRCs están generalmente asociados a regiones de cromatina laxa de manera que facilitan el acceso a factores activadores o represores de la transcripción. Las histonas son complejos de proteínas que se unen al ADN por interacción electrostática entre las cargas negativas de los grupos fosfato del ADN y el alto contenido

Tabla 2. Principales alteraciones epigenéticas utilizadas como biomarcadores de enfermedad de Alzheimer

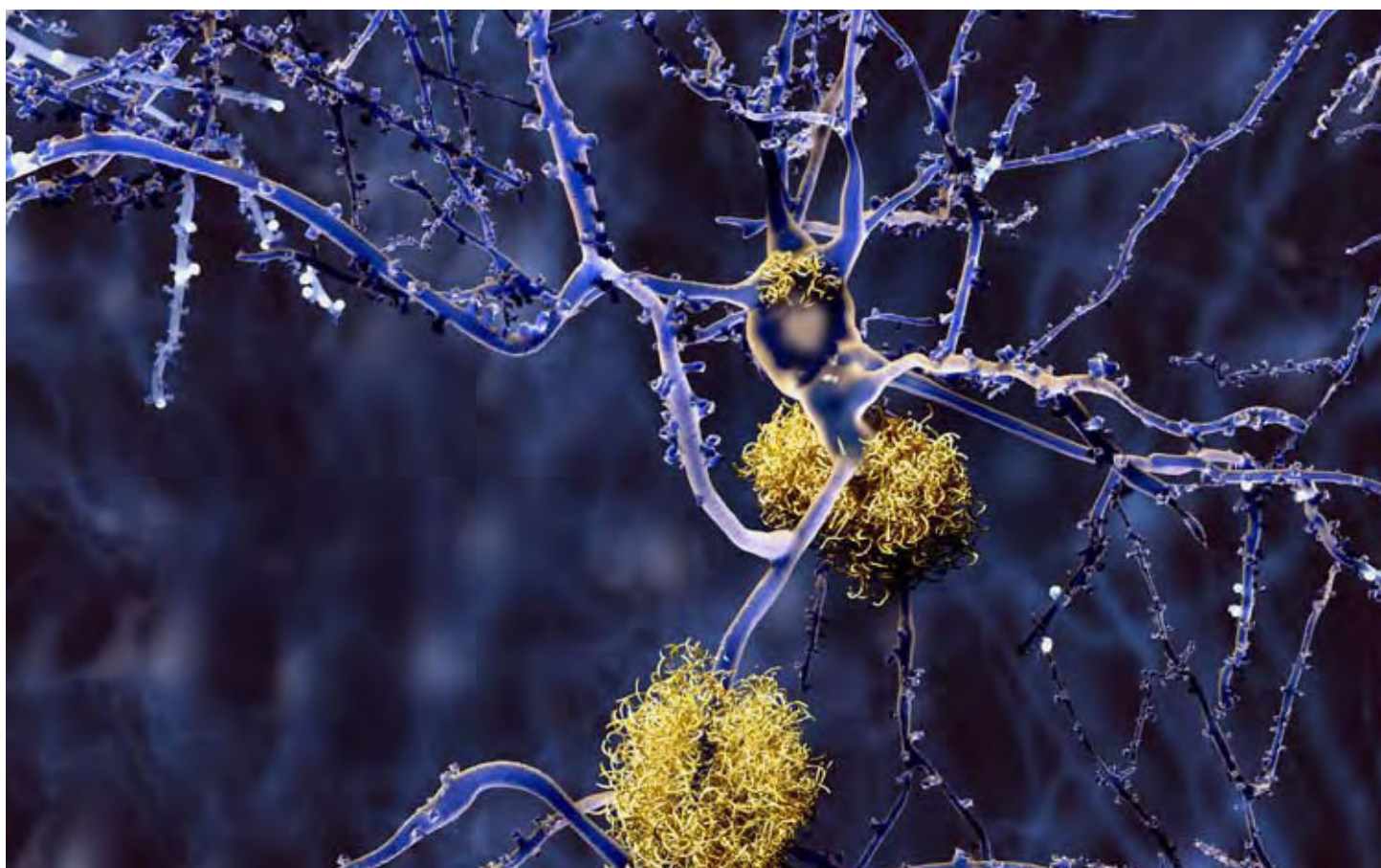
Gen Patogénico	Locus	Longitud promotor (bp)	Longitud extremo3'UTR (bp)	Proteína defectuosa	Metilación / Expresión génica	Estructura de la cromatina / Modificaciones Histonas	ARNs no codificantes
<i>APOE</i>	19q13.2	996	...	APOE	Hipometilación / Activación ARNm		<u>Largos RNAs no codificantes desregulados en EA</u>
<i>APP</i>	21q21.3	1086	1176	APP	Activación ARNm		Sox20T, 1810014B01Rik, BC200, BACE1-AS, NAT-Rad18, 17A, GDNFOS
<i>BACE1</i>	11q23.2-q23.3	987	3994	beta secretase 1	Activación ARNm	-Disminución de acetilación de histonas	<u>miARNs de unión a BACE, PSEN1, y APP</u>
<i>BIN1</i>	2q14	1076	642	BIN1	Activación ARNm	-Disminución de SIRT1 en corteza parietal	miR-9, miR-16, miR-29a/b/c, miR-17, miR-20a, miR-101, miR-106a/b, miR-107, miR-124, miR-125, miR-137, miR-147, miR-153, miR-195, miR-323-3p, miR-520c, miR-644, miR-655, let-7 family
<i>CD33</i>	19q13.3	1190	387	CD33	Activación ARNm	-Aumento de HDAC6 en corteza e hipocampo	<u>Asociados a la fosforilación de la proteína tau</u>
<i>CLU</i>	8p21-p12	1094	1399	CLU	Hipometilación / Activación ARNm	-Trimetilación de la histona H3 en corteza e hipocampo	miR-9, miR-15 family, miR-16 family, miR-26a, miR-34, miR-146a, miR-181c
<i>CR1</i>	1q32	966	2579	CR1	Hipometilación / Activación ARNm	-Fosforilación de la histona H3 en hipocampo	<u>Regulados epigenéticamente en EA</u>
<i>MAPT</i>	17q21.1	1094	...	TAU	Hipermetilación / Represión ARNm	-Condensación de la cromatina en hipocampo	miR-132/212, miR146a, miR-148a, miR-155, miR-184, miR-200, miR-200c/141
<i>PSEN1</i>	14q24.3	929	1198	PSEN1	Hipometilación / Activación ARNm		<u>miRNAs circulantes en EA</u>
<i>SORL1</i>	11q23.2-q24.2	996	...	SORL1	Represión ARNm		miR-7 & miR-12 signatures (sangre) miR-9, miR-125b, miR-149a, miR-155 (líquido céfalo-raquídeo)

APOE: apolipoproteína E; APP: protein precursor de unión al beta amiloide (A4); BACE1: beta secretasa 1; BIN1: bridging integrator 1; CD33: molécula CD33; CLU: clusterina; CR1: receptor del component del complemento 3b/4b; MAPT: proteína tau asociada a microtúbulos; PSEN1: presenilina 1; SORL1: receptor relacionado con la sortilina.

en argininas y lisinas de las histonas, cargados positivamente. Las histonas sufren modificaciones químicas (acetilación, desacetilación, metilación, demetilación, sumolización, ubiquitinación o fosforilación) que modifican su carga neta, y por tanto, alteran su interacción con la cromatina. Cuanto más estrecha es la unión de las histonas al DNA, más compacta se encuentra la cromatina, y por tanto, más difícil será el acceso para la maquinaria de transcripción, lo que conlleva a una disminución en la expresión génica. Así, por ejemplo, la acetilación de las histonas, llevada a cabo por unas enzimas llamadas histona acetil-transferasas (HATs), incorpora grupos acetilo (con carga negativa) a las histonas, lo que les confiere una carga neta menos positiva (o más negativa), de manera que su interacción con el ADN (con carga neta negativa) sería mucho más débil, generando regiones de cromatina más abiertas, con promotores más accesibles para la transcripción, que promueve la expresión génica. Por el contrario, la elimina-

ción de grupos acetilo de las histonas, mediada por histona deacetilasas (HDACs), aumenta la afinidad electrostática del ADN con las histonas, generando una cromatina más compacta y reprimiendo, por tanto, la expresión génica. La metilación de las histonas, por otro lado, pueden activar o reprimir la expresión génica dependiendo de las regiones en la histona donde se añadan los grupos metilo.

Los ARNm son secuencias modificadas del gen que se traducirán en proteína. Sin embargo, existen otros **ARNs no codificantes (ncARNs)**, que no generan proteínas sino que ejercen una regulación post-transcripcional, ya que controlan el número de copias de ARNm que se traducirán a proteína. Estos ARNs no codificantes pueden ser largos (lnc-ARN) o cortos, como el micro-ARN (miARN), ARN de interferencia (siARN) o ARN de interacción a la maquinaria "piwi" de la línea germinal (piARN), y normalmente interfieren con los ARNm bloqueando su traducción a proteína^{4,5,8-10}.



Uso de la epigenética en las enfermedades neurodegenerativas

Los avances en la medicina genómica han supuesto un gran avance en el estudio de las bases genéticas de muchas enfermedades, lo que supone una gran ayuda para un tratamiento más acertado, eficiente y económico. Sin embargo, en muchas ocasiones, enfermedades complejas como el cáncer o las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, no muestran un patrón genético claro, debido a dos motivos fundamentales: (i) no siempre se encuentran variaciones en la secuencia de genes implicados en estas enfermedades; (ii) no se conocen todos los genes implicados en estas patologías. El análisis epigenético permite detectar anomalías en la función génica que la genética no puede explicar por sí sola, lo que amplía el abanico de posibilidades para un tratamiento más amplio, eficiente y certero de este tipo de patologías complejas y multifactoriales. Además, el estudio de la maquinaria epigenética permite detectar anomalías en la regulación génica antes de la aparición de los síntomas, lo que permite un tratamiento preventivo que bloquee el inicio de la enfermedad o que retrase su desarrollo.

Las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas están en buena parte causadas por anomalías epigenéticas que implican genes relacio-

nados con la plasticidad sináptica, el desarrollo celular, la respuesta inmune y la muerte celular, entre otros. Las Tablas 2 y 3 resumen las principales anomalías epigenéticas detectadas en las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes: enfermedades de Alzheimer (Tabla 2) y Parkinson (Tabla 3)⁴. Además, la tabla muestra un listado de los principales genes patogénicos con un patrón de metilación aberrante en estas enfermedades. Estos son los marcadores epigenéticos que se utilizan como potenciales dianas para un nuevo tratamiento más amplio y efectivo de estas patologías.

Principales marcadores epigenéticos de enfermedad de Alzheimer (EA)

Buena parte de las enfermedades de tipo cerebro-vascular y neurodegenerativo se caracterizan por presentar patrones de demencia, que se hacen más patentes con la edad. La EA constituye la mayor causa de demencia en occidente, seguida de cerca por demencias de tipo vascular y mixta (con patrón vascular y neurodegenerativo)^{10,11}. La EA se caracteriza por la acumulación de proteína β -amiloide en forma de “placas seniles”, y de proteína tau en forma de “ovillos neurofibrilares”, lo que provoca la pérdida de muchas conexiones neuronales (sinapsis) y

Interrogando al epigenoma para desvelar los secretos de la neurodegeneración

concluye con una muerte neuronal masiva y una atrofia cerebral. Estos rasgos patológicos se manifiestan con un deterioro en la memoria y en la capacidad de retener nueva información, dificultad en la coordinación, demencia, y en estados más avanzados se producen cambios comportamentales severos y deterioro general¹⁰⁻¹². Se han identificado más de 600 genes con una potencial implicación en el desarrollo de la EA. A pesar de que se han detectado mutaciones en algunos de estos genes directamente asociadas con la EA, la mayor proporción de individuos con esta enfermedad no presentan estas mutaciones, y sin embargo, padecen la enfermedad. El conocimiento del funcionamiento de la maquinaria epigenética en estos pacientes nos puede dar muchas respuestas sobre los factores de riesgo de desarrollo de la EA, que antes eran desconocidos.

Tanto los rasgos patológicos como los psiquiátricos de EA están regulados por mecanismos epigenéticos⁴ (Tabla 2). La pérdida de memoria y de la capacidad de aprendizaje, prototípicos de la enfermedad, están regulados por patrones anómalos de metilación de ADN y modificadores de la estructura de la cromatina^{4,10}. De hecho, la acetilación de histonas, relacionada con los procesos de memoria y aprendizaje, disminuye drásticamente en la mayoría de los trastornos neurodegenerativos y cognitivos^{4,10}. Asimismo, un patrón aberrante de metilación de ADN y un descontrol de los circuitos de regulación de los ARNs no codificantes, están relacionados con la acumulación de proteína β -amiloides y ovillos neurofibrilares de proteína tau, lo que promueve la oxidación de proteínas clave para la reparación del ADN, y resultando en la acumulación de daños celulares que acaban con la degeneración del tejido cerebral^{10,13,14}.

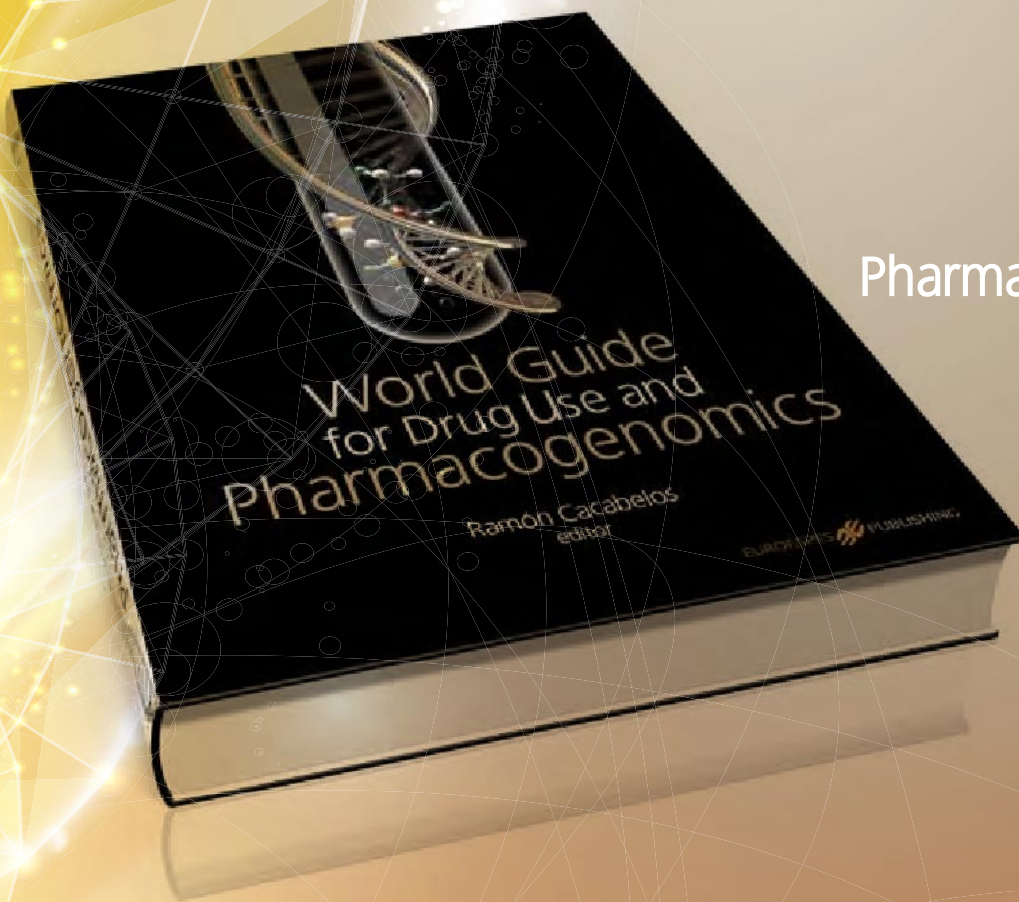
Tabla 3. Principales alteraciones epigenéticas utilizadas como biomarcadores de enfermedad de Alzheimer

Gen Patogénico	Locus	Longitud promotor (bp)	Longitud extremo3'UTR (bp)	Proteína defectuosa	Metilación / Expresión génica	Estructura de la cromatina / Modificaciones Histonas	ARNs no codificantes
ATP8A2	13q12.13	1087	1380	AT8A2	Hipometilación / Activación ARNm		
APBA1	9q21.12	994	1188	APBA1	Hipometilación / Activación ARNm		
CNTNAP2	7q35-q36	1038	...	CNTN2	Hipometilación / Activación ARNm		
CPLX2	5q35.2	1050	4180	CPLX2	Hipometilación / Activación ARNm		<u>Largos RNAs no codificantes desregulados en EP</u> NaPINK, SoxOT, 1810014B01Rik, B C200
FAT1	4q35.2	991	992	FAT1	Hipometilación / Activación ARNm	-Disminución de acetilación en la histona H3 mediada por α -synucleína	<u>Desregulados en ratones transgénicos que sobreexpresan α-synucleína</u> miR-7, miR-153 (reprimidos) miR-433 (activados)
FHIT	3p14.2	951	382	FHIT	Hipometilación / Activación ARNm	-Aumento de la expresión de Sirt2 mediada por α -synucleína	miR-10a/b, miR-132, miR-212, miR-495 (desregulados por α -synucleína)
KCNH1	1q32.2	920	...	KCNH1	Hipometilación / Activación ARNm	-Disminución de la metilación de la histona H3 (H3K4me3, H3K27me3)	<u>Estadio- o tejido-específicos</u> miR-34b/c (estadios tempranos) miR133b (específico de cerebro medio)
MAGI2	7q21.11	1041	2375	MAGI2	Hipometilación / Activación ARNm	-Aumento de la acetilación de la histona H4 mediada por la sobreexpresión de p300/CBP	<u>Desregulados por LRRK2</u> miR-184*, let-7
SMOC2	6q27	1089	1791	SMOC2	Hipometilación / Activación ARNm		
SNCA	4q22.1	1097	1185	α -SYN	Hipometilación / Activación ARNm		
TNFA	6p21.3	1028	907	TNFA	Hipometilación / Activación ARNm		
TUBA3E	2q21.1	700	...	TBA3E	Hipometilación / Activación ARNm		

APOE: apolipoproteína E; APP: protein precursor de unión al beta amiloide (A4); BACE1: beta secretasa 1; BIN1: bridging integrator 1; CD33: molécula CD33; CLU: clusterina; CR1: receptor del component del complemento 3b/4b; MAPT: proteina tau asociada a microtubulos; PSEN1: presenilina 1; SORL1: receptor relacionado con la sortilina.

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

De la misma manera que ocurre en muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el nivel global de metilación de ADN disminuye significativamente en modelos animales y en pacientes con EA, lo que va en consonancia con una disminución de las enzimas DNMTs, encargadas de añadir grupos metilo al ADN^{7,8,10}. Buena parte de esta hipometilación global en enfermos de Alzheimer es debida a carencia vitamínica característica de estos pacientes. Las vitaminas B6, B12, y el ácido fólico (vitamina B9) son importantes protectores cerebrales. La deficiencia en estas vitaminas provoca la hipometilación de genes con actividad β -secretasa, como *BACE1* y



El estudio de la maquinaria epigenética permite detectar anomalías en la regulación génica antes de la aparición de los síntomas

PSENI, lo que promueve la expresión de estos genes que estimulan la liberación de proteína β -amiloide y la formación de placas seniles^{4,15,16}. En muchos casos de EA, este proceso se ve favorecido por un aumento en la expresión del gen del precursor de proteína amiloide (APP), que aumenta la cantidad de β -amiloide disponible. La carencia vitamínica en pacientes de EA también favorece la acumulación de ovillos neurofibrilares de proteína tau. La proteína tau es un integrante del citoesqueleto (esqueleto celular), que mantiene la estabilidad de la estructura celular. Diversos estímulos externos pueden afectar a la estructura de esta proteína y desestabilizarla. En este caso, la carencia vitamínica promueve la hipometilación, y por tanto, la expresión de genes que añaden grupos fosfato a la proteína tau, que modifican su estructura y debilitan su unión al citoesqueleto. Esto provoca una desestructuración del “andamio” de la célula y la liberación de proteína tau, que se acumula formando los conocidos ovillos neurofibrilares en estadios más tardíos de la EA.

Otro gen que parece encontrarse hipometilado en EA es el gen de la apolipoproteína E, (*APOE*). El gen *APOE*, que se encuentra principalmente asociado con riesgo vascular e hipercolesterolemia, resulta ser uno de los importantes factores de riesgo de EA. Atendiendo a ligeros cambios

en su secuencia de ADN, este gen puede encontrarse en diferentes isoformas: *APOE2*, *APOE3*, *APOE4*. La forma *APOE3* se traduce en una proteína funcional; sin embargo, las isoformas *APOE2* y *APOE4* se encuentran asociadas a patologías. La isoforma *APOE4*, especialmente cuando se encuentra en ambos cromosomas (genotipo *APOE4/4*), constituye una signatura genética de EA o patologías asociadas a demencia. Se ha sugerido que el *APOE4* promueve la acumulación de β -amiloide y ovillos neurofibrilares, desestabiliza el metabolismo celular e induce la muerte celular^{12,17,18}. Los mecanismos de regulación epigenética de este gen apenas se conocen. Se especula que la isoforma *APOE4*, principal genotipo de riesgo de demencia, presenta unos patrones de metilación muy diferentes a los de las otras dos isoformas, aunque el mecanismo está por explorar.

A pesar de los bajos niveles de metilación global, también se han identificado genes altamente metilados asociados al desarrollo de la enfermedad. La proteína codificada por el gen *NEP* de la neprilisina promueve la degradación de proteína β -amiloide libre en la célula. Este gen se encuentra hipermetilado en pacientes con EA, lo que reduce la cantidad de neprilisina disponible para impedir la acumulación de proteína β -amiloide. El gen *MAPT*, en cargado de generar la proteína tau, también se ha visto hipermetilado en pacientes con EA^{8,10}. Esto implica que la cantidad de proteína tau necesaria para mantener la estabilidad del esqueleto celular es escasa, lo que provoca inestabilidad de la estructura celular.

La estructura de la cromatina se ve también globalmente afectada durante la progresión de la EA. La actividad de las enzimas desacetilasas de histonas (HDACs) es desproporcionadamente alta en estos casos, lo que hace que los niveles de acetilación de histonas sean muy bajos, y hace que la cromatina adquiera una estructura muy compacta y reprima la expresión de genes relacionados con la memoria, el aprendizaje y la plasticidad de las conexiones neuronales⁵. De hecho, con la restauración de la acetilación de histonas en modelos animales de EA, se observa una mejora en los procesos de aprendizaje y memoria, además de restaurarse la efectividad y el número de conexiones neuronales⁵. Por tanto, la utilización de fármacos que reduzcan la actividad de las HDAC podría ser una estrategia prometedora para el tratamiento de EA. Sin embargo, hay un tipo de HDACs, las sirtuinas (*SIRT*), que son potentes protectores cerebrales, y se encuentran implicadas en procesos de reparación de ADN, respuesta a stress y otros procesos vitales. De hecho, se ha visto que la ineficiencia de las *SIRT* observada en pacientes con EA favorece los efectos negativos de la EA^{4,5,11}. Por tanto, sería necesaria la utilización de fármacos que



reduzcan la actividad HDAC, pero que promuevan la eficiencia de las SIRT.

A nivel de regulación post-transcripcional, se han descrito numerosos ARNs no codificantes (ncARNs) con una expresión anómala en EA^{4,8,10,19-21}. Muchos de estos ncARNs se unen a ARNm de genes implicados directamente en la enfermedad, alterando su expresión. Otros provocan modificaciones en proteínas clave de manera que éstas se vuelven defectuosas. Por ejemplo, la expresión de ciertos ncARNs induce la fosforilación de la proteína tau y, por tanto, su desvinculación en el mantenimiento de la estabilidad estructural de la célula. Otros ncARNs alteran las rutas metabólicas a favor de la producción de proteína β-amiloide, tanto por interacción directa con los genes *APP*, *BACE1* o *PSENI*, como por medio de otras rutas. La mayoría de las anomalías en la regulación de estos ncARNs se detecta a nivel tejido-específico en muestras post-mortem de cerebro o líquido céfalo-raquídeo, lo que dificulta o imposibilita efectuar un seguimiento de la enfermedad en pacientes. Sin embargo, se han detectado también patrones de expresión anómala en ncARNs circulantes en sangre de pacientes con EA, que sí permiten el seguimiento, e incluso el pronóstico de la enfermedad antes de la aparición de los primeros síntomas¹⁹⁻²¹.

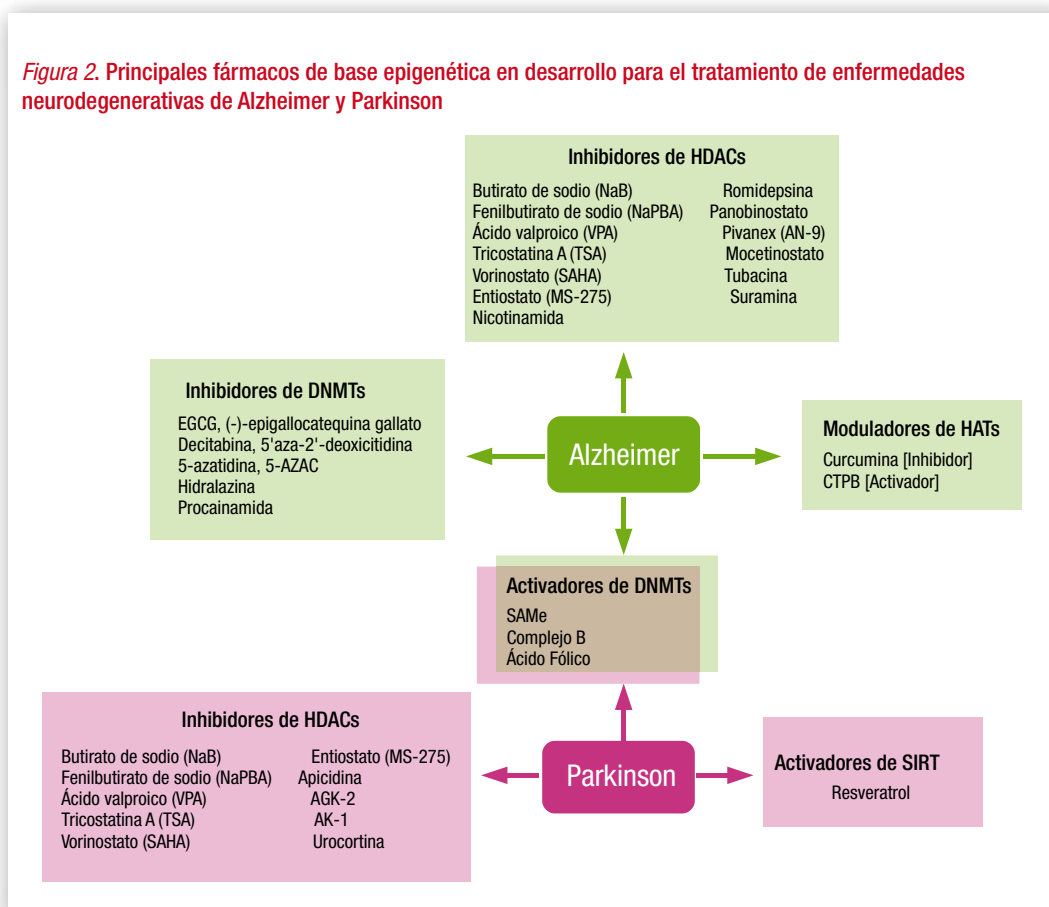
Principales marcadores epigenéticos de enfermedad de Parkinson (EP)

Se trata de la segunda en el ranking de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, por detrás de la EA, afectando al 2% de la población mundial mayor de 60 años²², y está influenciada por factores genéticos, ambientales, cerebro-vasculares y epigenéticos²³. La EP es un trastorno neurodegenerativo complejo caracterizado por la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas, especialmente en el área motora cerebral llamada *sustancia nigra pars compacta*, y por la acumulación, a nivel intracelular, de una proteína llamada alfa-sinucleína, formando unas inclusiones denominadas “Cuerpos de Lewy”^{24,25}.

La pérdida de neuronas secretoras de dopamina en regiones motoras del cerebro provoca los síntomas motores clásicos de la EP, como son la rigidez, temblores involuntarios, lentitud y torpeza motora (bradicinesia) e inestabilidad postural; así como otros síntomas no motores como depresión, deterioro cognitivo, problemas de sueño o comportamiento obsesivo-compulsivo, entre otros.

De manera similar a lo que ocurre en la EA y en otras enfermedades neurodegenerativas, los niveles de metilación de ADN y acetilación de his-

Figura 2. Principales fármacos de base epigenética en desarrollo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer y Parkinson





No existe apenas tratamiento para la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas prevalentes

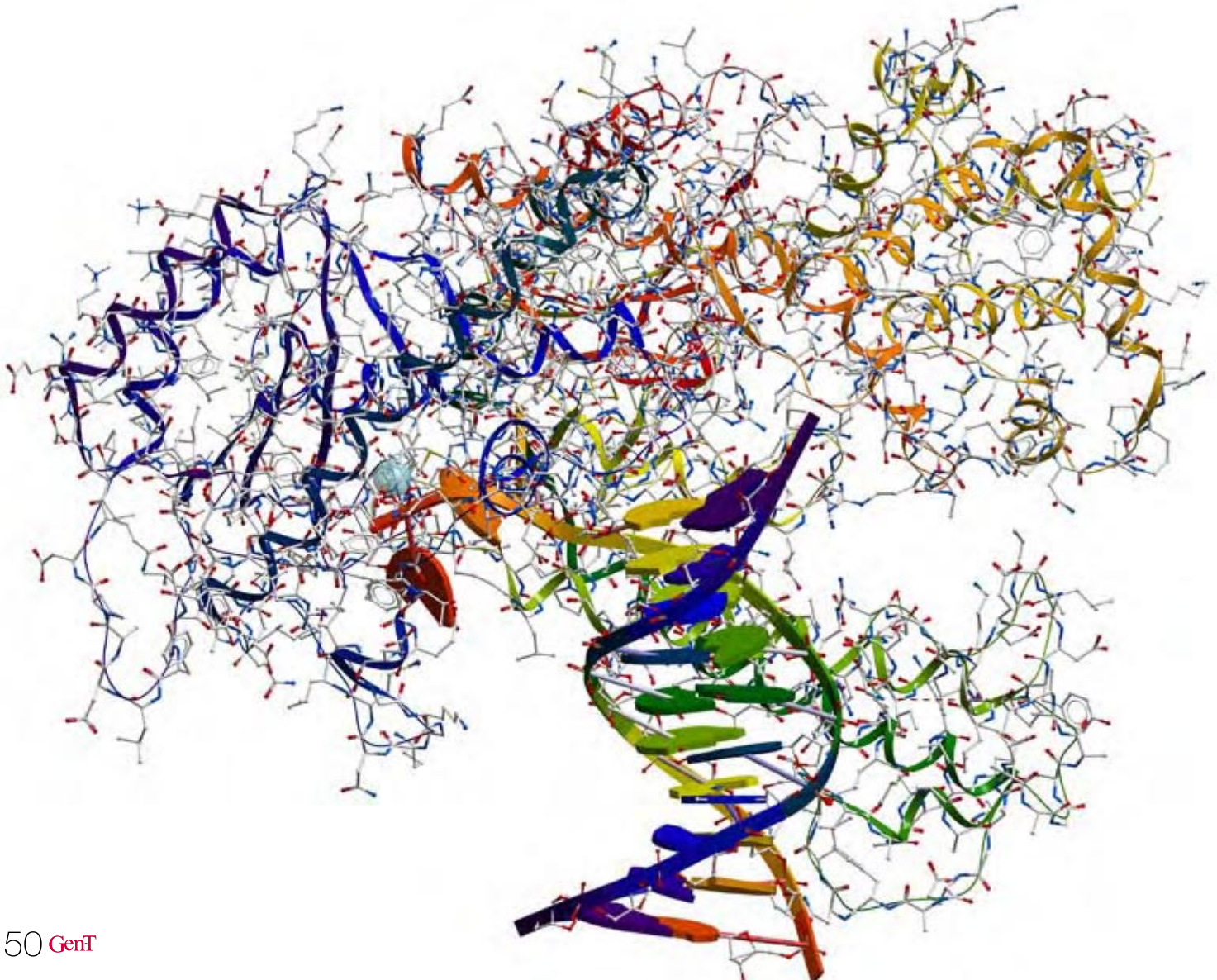
tonas son bajos en modelos animales y pacientes con EP. A pesar de este patrón epigenético global similar al de otros trastornos degenerativos, los genes (biomarcadores) implicados y los mecanismos son específicos de la EP⁴ (Tabla 3).

El patrón global de hipometilación de ADN en EP se rige por dos mecanismos fundamentales: (i) al igual que en EA, la carencia de complejo de vitamina B, en especial B6, B12 y ácido fólico, reduce la actividad de los donadores de grupos metilo al ADN; (ii) la alta cantidad de proteína alfa-sinucleína (α -syn) intracelular secuestra a las enzimas DNMTs, inhibiendo así la metilación de ADN por estas enzimas^{26,27}. El alto nivel de α -syn en modelos animales y pacientes con EP se debe a la hipometilación del promotor del gen *SCNA*, que induce a su sobre-expresión. Está claro que la acumulación de la α -syn en los “Cuerpos de Lewy” favorece la degeneración de las neuronas dopaminérgicas afectadas; sin embargo, el me-

canismo molecular apenas se conoce. Estudios recientes han demostrado que la α -syn tiene una alta afinidad por las membranas de las mitocondrias^{26,27}. Estos orgánulos, entre otras muchas funciones, son los encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular, a partir del consumo de oxígeno, por medio de mecanismos de respiración celular. Se ha visto recientemente que la α -syn interfiere con estos mecanismos de respiración mitocondrial, provocando un stress oxidativo y un daño mitocondrial irreversible que acaba con la muerte de la célula^{28,29}.

Además del gen *SCNA*, se han identificado hipometilados, y por tanto, sobre-expresados, multitud de genes relacionados directamente (Tabla 3) o indirectamente con la EP⁴. Entre ellos, se ha identificado una alta proporción del factor tumoral necrótico A (*TNFA* o *TNF- α*), asociada con neuroinflamación y degeneración de neuronas dopaminérgicas en EP.

La excesiva cantidad de α -syn en la EP provoca una desestructuración de la cromatina ya que hace disminuir la acetilación de las histonas, bien interaccionando con ellas directamente, o



activando a las HDACs. La α -syn también bloquea la metilación de las histonas H3 en las neuronas dopaminérgicas de las áreas motoras del *estriado* y *substancia nigra*; esto provoca una desestabilización de estas neuronas, provocando su muerte y la consecuente degeneración del tejido.

Diversos ncARNs contribuyen, directa o indirectamente, al aumento de la expresión del gen de la α -syn mediante diversos mecanismos: (i) aumento de la expresión de miARNs que interaccionan directamente con el gen *SCNA* e inducen su expresión; (ii) miARNs que influyen en la expresión de otros genes, que indirectamente favorecen la expresión del gen de la α -syn; (iii) disminución de la expresión de miARNs que reducirían la expresión del gen *SCNA*.

Al igual que para EA, se han identificado multitud de alteraciones en patrones de expresión de ncARNs en sangre y líquido céfalo-raquídeo de pacientes con EP, lo que facilita el seguimiento y diagnóstico precoz de la enfermedad³⁰.

Estrategias epigenéticas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

Desafortunadamente, no existe apenas tratamiento para la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas prevalentes. A pesar de los avances en la medicina genómica, que ha mejorado significativamente el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, los pocos fármacos que han conseguido ser aprobados por las agencias reguladoras europea (EMA) y norteamericana (FDA) ofrecen únicamente un alivio sintomático, pero no efectivo contra la enfermedad.

El desarrollo de la medicina genómica supone un gran avance en el conocimiento del funcionamiento de estas enfermedades neurodegenerativas. Mutaciones, o modificaciones en la secuencia de genes patogénicos, generan proteínas defectuosas que conllevan al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, sólo una proporción muy pequeña de los pacientes con patologías neurodegenerativas presentan mutaciones en estos genes, y este es uno de los motivos principales por los que los tratamientos actuales no son efectivos. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes sí presentan errores en la función de estos y otros muchos genes, que no pueden detectarse con estrategias de genética clásica. El desarrollo del campo de la epigenética propone nuevas estrategias de tratamiento que tienen como diana las alteraciones en la función de los genes asociadas a patologías complejas y que no suponen una alteración en la secuencia de estos genes. Estas modificaciones “epigenéticas” son reversibles, de manera que, una vez identificadas, podrían utilizarse como dianas para tratamientos potencialmente efectivos contra estas enfermedades.

La Figura 2 resume las distintas estrategias farmacológicas con base epigenética, que se están investigando actualmente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas prevalentes⁴. Según su mecanismo de acción, podemos agrupar a estos fármacos en: (i) activadores o inhibidores de DNMTs; (ii) inhibidores de HDACs; (iii) activadores de SIRT; (iv) moduladores de HATs; (v) ncARNs.



Activadores de DNMTs

Patologías como EA y EP se caracterizan por una hipometilación global de ADN, que provoca la sobreexpresión de diversos genes patogénicos que promueven el desarrollo de estas enfermedades. Esto se debe, en buena parte, a la inactivación de las enzimas DNMTs, encargadas de añadir grupos metilo al ADN. Por tanto, una terapia basada en la activación de estas DNMTs podría ser una estrategia apropiada para combatir estas enfermedades^{4,9,10,18,31-34}. En este sentido, la S-adenosil-L-metionina (SAME), es uno de los principales donadores de grupos metilo al ADN y requiere de vitaminas B2, B6 y B9 (ácido fólico) para su síntesis y activación. Se ha demostrado que suplementando la dieta de modelos animales con EA y EP con complejos de vitamina B y ácido fólico, disminuye la progresión de la enfermedad y aumenta la habilidad cognitiva de estos animales. De hecho, es muy habitual que los pacientes con EA o EP sufran carencias importantes de estos complejos vitamínicos. Por tanto, un suplemento con vitaminas B2, B6, B12 y ácido fólico en la dieta proporciona una protección cerebral en estos pacientes.

Inhibidores de DNMTs

En determinadas ocasiones, el exceso de metilación de ciertos genes en EA o en patologías como enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica, donde se detectan niveles globales de hipermetilación, el tratamiento más adecuado consistiría en el uso de compuestos que reduzcan la actividad de los DNMTs. Estos fármacos están ya aprobados por la FDA para el tratamiento de diversas patologías complejas en las que se incluyen varios tipos de cáncer y trastornos cardiovasculares^{4,9,10,18,31-34}, y una de ellas, la epigallocatequina-galato (EGCG), se encuentra actualmente bajo ensayos clínicos para el tratamiento de la EA, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple. La EGCG es un compuesto polifenólico presente en el té verde. Existen varios motivos por los que la EGCG supone un tratamiento prometedor para ciertas enfermedades neurodegenerativas: (i) funciona como chaperona, uniéndose a proteínas mal plegadas



y evitando su acumulación y agregación; (ii) se ha comprobado que restablece la función mitocondrial, promoviendo la producción de energía y reduciendo la generación de moléculas oxidantes; (iii) promueve la supervivencia de las neuronas en presencia de depósitos de proteína β -amiloide^{4,9,10,18,31-34}.

Inhibidores de HDACs

Un biomarcador epigenético común en enfermedades neurodegenerativas es la baja acetilación, o desacetilación, de las histonas, lo que confiere una mayor afinidad de éstas por el ADN, y generan, por tanto, una cromatina compacta que reduce las posibilidades de expresión de genes relacionados con el crecimiento, desarrollo, funcionalidad, protección y supervivencia de las células del sistema nervioso. La mayoría de las veces, esta desacetilación global de las histonas se debe a un desequilibrio a favor de la actividad de las enzimas HDAC. Por tanto, se están investigando varias estrategias usando unos 20 fármacos inhibidores de las HDAC en cultivos celulares, modelos animales y pacientes (Figura 2)^{4,9,10,18,31-34}, de los que varios están ya aprobados por la FDA para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Sin embargo, por el momento, sólo el *fenilbutirato sódico* (*NaPBA*), el *ácido valproico* (*VPA*) y *nicotinamida*, se encuentran actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Estos inhibidores de HDACs muestran un aumento de la acetilación de las histonas que promueven la expresión de genes relacionados con la plasticidad de las conexiones neuronales en

modelos animales de EA. Además el tratamiento reduce la acumulación de proteína tau y β -amiloide en estos animales, con la consecuente restauración de los procesos de memoria y aprendizaje^{4,9,10,18,31-34}. En modelos de EP, activan la expresión de genes relacionados con la protección de las células dopaminérgicas por medio de la generación de proteínas antioxidantes, y chaperonas que reducen la acumulación de α -synucleína³¹⁻³⁴.

Activadores de SIRT6

A pesar de los efectos negativos del desequilibrio a favor de la desacetilación de histonas, existe un tipo de HDACs, las SIRT, que tienen una función neuroprotectora muy importante. De hecho, el tratamiento con activadores de las SIRT, como el *resveratrol*, han mostrado efectos beneficiosos en modelos animales y en pacientes con EA^{4,9,10,18,31-34}. El *resveratrol*, extraído de la uva roja, es uno de los compuestos más analizados en modelos animales y se encuentra actualmente en fases avanzadas en ensayos para el tratamiento de EA. Este compuesto inhibe la agregación de proteína β -amiloide y promueve las actividades anti-inflamatorias. A nivel fenotípico, se observa una mejora significativa en los procesos de memoria y aprendizaje en modelos animales de EA^{4,9,10,18,31-34}.

Moduladores de HATs

El equilibrio entre las actividades antagónicas de las enzimas HATs y las HDACs, puede regularse modulando la actividad de las HDACs (con ac-

tivadores o inhibidores de estas enzimas), pero también puede controlarse con activadores o inhibidores de las HATs^{4,9,10,18,31-34}. Uno de los moduladores de HATs más utilizados es la *curcumina*, extraída de la planta *Curcuma longa, L.*, y que se usa como condimento en el curry. Ensayos con este compuesto han demostrado sus efectos en la protección de las neuronas, especialmente en los procesos de oxidación que ocurren durante un desbalance metabólico en procesos patológicos. La *curcumina* está actualmente sometida a varios ensayos clínicos para el tratamiento de la EA, ya que, además de ser un potente antioxidante, previene la acumulación de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau^{4,9,10,18,31-34}.

ncARNs

Los ARNs no codificantes regulan la expresión de genes relacionados con el desarrollo y funcionamiento de las células del sistema nervioso. Alteraciones anómalas en la expresión de estos ncARNs, están relacionadas con una gran variedad de enfermedades neurológicas y neurode-

generativas. Sin embargo, si somos capaces de controlar la expresión de estos ncARNs, podemos usarlos como herramienta para controlar la expresión de genes cruciales para el desarrollo y funcionamiento neuronal. De hecho, los tratamientos con este tipo de ARNs de interferencia constituyen una de las estrategias terapéuticas más prometedoras contra las enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras patologías complejas prevalentes^{4,9,10,18,31-34}. Así, por ejemplo, miARNs asociados con la expresión de genes patogénicos relacionados con la acumulación de proteína β -amiloide o la fosforilación de la proteína tau en EA, o con la acumulación de α -sinucleína en EP, son algunas de las muchas estrategias que se están investigando para el tratamiento de estas enfermedades.

La complejidad de los procesos de regulación epigenética y de las alteraciones de estos procesos en enfermedades neurodegenerativas, sugiere que la combinación de estos fármacos constituiría un tratamiento más efectivo que el uso de cada uno de ellos por separado. La elección de la combinación y dosis adecuadas dependerá del perfil epigenómico de cada paciente.

Conclusiones y perspectivas futuras

Los fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas actualmente aprobados por las agencias reguladoras a nivel Europeo y Norteamericano (EMA, FDA), se fundamentan en un alivio sintomático de la patología pero no consiguen evitar, o al menos, disminuir el progreso de la enfermedad. Además, en muchos casos, los efectos secundarios o la toxicidad a largo plazo de estos fármacos, no excusa su consumo. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos que retrasen la progresión de la enfermedad, mejoren la calidad de vida del paciente y reduzcan los costes del tratamiento del paciente, tanto a nivel económico como psicológico. De hecho, se ha estimado que un fármaco que fuese aprobado en el año 2025, que fuese capaz de retrasar el comienzo de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer unos 3-5 años, disminuiría el predominio de la enfermedad en un 30%, aproximadamente, y reduciría los costes de tratamiento en unos 300-400 mil millones de dólares al año en los EEUU en el año 2050³⁵.

La epigenética abre nuevas avenidas para el desarrollo de un tratamiento efectivo, y no sólo sintomático, contra las enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que permite (i) un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad a nivel celular, molecular y metabólico; (ii) la identificación de marcadores de la enfermedad que pueden aparecer incluso antes de la aparición de los síntomas; (iii) el desarrollo de tratamientos prometedores dirigidos hacia esos marcadores pre-sintomáticos; (iv) La reversibilidad de los mecanismos epigenéticos hace que los fármacos con base epigenética puedan ser capaces de restaurar las alteraciones epigenéticas anómalas características de enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo perspectivas prometedoras para una nueva era en el tratamiento de estas patologías.

La mayoría de estos fármacos con base epigenética han sido sometidos a ensayos clínicos, y muchos de ellos han sido aprobados por la EMA y la FDA para el tratamiento de enfermedades multigénicas y multifactoriales como el cáncer. Sin embargo, los análisis de estos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas se encuentran aún en una fase muy temprana, aunque varios de ellos están actualmente sometidos a ensayos clínicos. Una buena parte de estos tratamientos potenciales han mostrado resultados positivos en modelos animales, aunque algunos de ellos, en especial algunos inhibidores de HDACs, no han sido especialmente efectivos a dosis fisiológicas en humanos. Sin embargo, los tratamientos con ARNs no codificantes o los relacionados con metilación de ADN, muestran resultados más prometedores. En cualquier caso, es muy probable que la eficiencia del tratamiento sea mucho mayor utilizando una combinación de distintas estrategias en lugar de cada fármaco por separado^{36,37}. Dicha combinación debe efectuarse, por supuesto, teniendo en cuenta distintos factores como el perfil farmacogenético del paciente, su historial clínico, o que la combinación de fármacos sea la adecuada.

Estamos empezando a ver el papel crucial de la epigenética en el diagnóstico prematuro y tratamiento de enfermedades complejas, tales como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes o trastornos metabólicos, entre muchas otras, que la genética por sí sola no puede predecir. Es muy posible que la epigenética pueda explicar, en gran parte, muchos de los mecanismos moleculares de toxicidad en tratamientos crónicos. Por ejemplo, podría conocerse el riesgo de desarrollar un proceso de demencia tras un tratamiento prolongado con antipsicóticos. Uno de los grandes inconvenientes de este campo es que los cambios epigenéticos son altamente tejido-específicos. Por eso, la mayor parte de los marcadores epigenéticos relacionados con neurodegeneración se han encontrado en muestras de cerebro *post-mortem*, lo que imposibilita el seguimiento de la enfermedad en pacientes. Sin embargo, hay maneras de detectar firmas epigenéticas de riesgo a partir de ARN o ADN circulante en sangre o líquido céfalo-raquídeo, lo que implicará un gran avance en el pronóstico, seguimiento y tratamiento preventivo y personalizado en pacientes, aunque todavía queda un largo camino por recorrer. ■



Óscar Teijido

epigenetica@eurospes.com

Referencias Bibliográficas:

1. Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013;34:753-64.
2. Sweatt JD. The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron* 2013;80:615-32.
3. Harris RA, Nagy-Szakal D, Kellermayer R. Human metastable epiallele candidates link to common disorders. *Epigenetics* 2013;8:157-63.
4. Teijido O, Cacabelos R. Interrogating the epigenome to unveil the secrets of neurodegeneration: promising epigenetic therapies. *J Genomic Med Pharmacogenom* 2016;1(1):95-150.
5. Gräff J, Tsai LH. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:311-30.
6. Mikaelsson MA, Miller CA. The path to epigenetic treatment of memory disorders. *Neurobiol Learn Mem* 2011;96(1):13-18.
7. Van den Hove DL, Kompotis K, Lardenoije R, et al. Epigenetically regulated microRNAs in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:731-45.
8. Wang J, Yu JT, Tan MS, Jiang T, Tan L. Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Ageing Res Rev* 2013;12:1015-41.
9. Cacabelos R. Epigenomic networking in drug development: from pathogenic mechanisms to pharmacogenomics. *Drug Dev Res* 2014;75:348-65.
10. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetic drug discovery for Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9:1059-86.
11. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol* 2008;448:213-57.
12. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Kubota Y, Takeda M. Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27(Suppl A):1-573.
13. Cacabelos R. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. 1st ed. Corunna, Spain: EuroEspes Publishing, 2012.
14. Brochier C, Langley B. Chromatin modifications associated with DNA double-strand breaks repair as potential targets for neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2013;10:817-30.
15. Fuso A, Seminara L, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Scarpa S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent dysregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci* 2005;28:195-204.
16. Fuso A, Nocolia V, Cavallaro RA, et al. B-vitamin deprivation induces hyperhomocystinemia and brain S-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression in amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci* 2008;37:731-46.
17. Cacabelos R, Martínez R, Fernández-Novoa L, et al. Genomics of Dementia: APOE- and CYP2D6-Related Pharmacogenetics. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012:518901.
18. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8098-102.
19. Wu P, Zuo X, Deng H, Liu X, Liu L, Ji A. Roles of long noncoding RNAs in brain development, functional diversification and neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull* 2013;97:69-80.
20. Grasso M, Piscopo P, Confaloni A, Denti MA. Circulating miRNAs as biomarkers for neurodegenerative disorders. *Molecules* 2014;19:6891-910.
21. Maciotta S, Meregalli M, Torrente Y. The involvement of microRNAs in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2013;7:265.
22. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003;39:889-909.
23. Kaidery NA, Tarannum S, Thomas B. Epigenetic landscape of Parkinson's disease: emerging role in disease mechanisms and therapeutic modalities. *Neurotherapeutics* 2013;10:698-708.
24. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewi bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
25. Takeda A, Mallory M, Sundsmo M, et al. Abnormal accumulation of NACP/alpha-synuclein in neurodegenerative disorders. *Am J Pathol* 1998;152:367-72.
26. Zhang L, Zhang C, Zhu Y, et al. Semi-quantitative analysis of alpha-synuclein in subcellular pools of rat brain neurons: an immunogold electron microscopic study using a C-terminal specific monoclonal antibody. *Brain Res* 2008;1244:40-52.
27. Desplats P, Spencer B, Coffee E, et al. Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *J Biol Chem* 2011;286:9031-37.
28. Hsu LJ, Sagara Y, Arroyo A, Rockenstein E, Sisk A, et al. α -synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. *Am J Pathol* 2000;157:401-10.
29. Rostovtseva TK, Gurnev PA, Protchenko O, Hoogerheide DP, Yap TL, et al. α -Synuclein Shows High Affinity Interaction with Voltage dependent Anion Channel, Suggesting Mechanisms of Mitochondrial Regulation and Toxicity in Parkinson Disease. *J Biol Chem* 2015;290(30):18467-77.
30. Margis R, Rieder CR. Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease. *J Biotechnol* 2011;152:96-101.
31. Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, Tellado I, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: novel therapeutic strategies for drug development. *Methods Mol Biol* 2014;1175:323-56.
32. Kaidery NA, Tarannum S, Thomas B. Epigenetic landscape of Parkinson's disease: emerging role in disease mechanisms and therapeutic modalities. *Neurotherapeutics* 2013;10:698-08.
33. Nocolia V, Fuso A, Cavallaro RA, Di Luzio A, Scarpa S. B vitamin deficiency promotes tau phosphorylation through regulation of GSK3beta and PP2A. *J Alzheimers Dis* 2010;19:895-907.
34. Xu Z, Li H, Jin P. Epigenetics-Based Therapeutics for Neurodegenerative Disorders. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2012;1:229-36.
35. Cacabelos R, Teijido O, Carril JC. Can cloud-based tools accelerate Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov* 2016;11(3):215-23.
36. Del Signore SJ, Amante DJ, Kim J, et al. Combined riluzole and sodium phenylbutyrate therapy in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:85-94.
37. Petri S, Kiaei M, Kipiani K, et al. Additive neuroprotective effects of a histone deacetylase inhibitor and a catalytic antioxidant in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 2006;22:40-49.

ATREMORINE:

Neuroprotección dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson

Iván Carrera de Figueiredo

Departamento de Biotecnología de la Salud. EuroEspes Biotecnología (EBIOTEC), 15165-Bergondo, A Coruña, España

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y la comunidad científica esperan con expectación el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan desacelerar de manera efectiva la tasa neurodegenerativa asociada con restricciones de movilidad, así como la morbilidad relacionada. Su proceso neurodegenerativo progresivo, exacerbado por mutaciones genéticas, o la exposición continuada a agentes tóxicos ambientales, implica una disminución gradual en la neurotransmisión de dopamina, la captación sináptica, el consumo oxidativo de glucosa, una inadecuada acumulación de lactato en el cuerpo estriado y una inflamación crónica ge-

neralizada. Durante la última década, el desarrollo de nuevos bio-productos ha recibido considerable interés debido a su poder de unificar el aporte nutritivo, la bio-seguridad ecológica y los efectos terapéuticos naturales de sus principios activos. Algunos de los principios activos de estos bio-productos con actividad terapéutica, también llamados nutracéuticos, desempeñan un papel fundamental en la señalización de vías de transducción que controlan la neurotransmisión y la inflamación implicada en la EP, pudiendo ralentizar la progresión de la enfermedad combinados de forma adecuada y funcional. Dentro de dicho marco surge AtreMoline, un ➤

nuevo nutraceutico de origen vegetal que ha demostrado un efecto neuroprotector en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra *pars compacta* (región cerebral afectada en la EP), y que se posicionó de inmediato como principal referencia de esta nueva categoría de productos biológicos con efectos terapéuticos en la EP. A continuación, se explicará con detalle las claves del éxito de dicho nutraceutico mediante un recorrido por el conocimiento terapéutico actual y las estrategias de investigación biomédica que demuestran el efecto neuroprotector de origen vegetal que restaura calidad de vida a los pacientes con la EP, de suma importancia para los familiares, cuidadores, personal sanitario y los propios pacientes.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos neurológicos más comunes en nuestra sociedad, que afecta aproximadamente al 1% de los individuos mayores de 60 años de edad en los países occidentales, causando una discapacidad progresiva que puede ser frenada por un tratamiento específico. La EP se caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas¹,



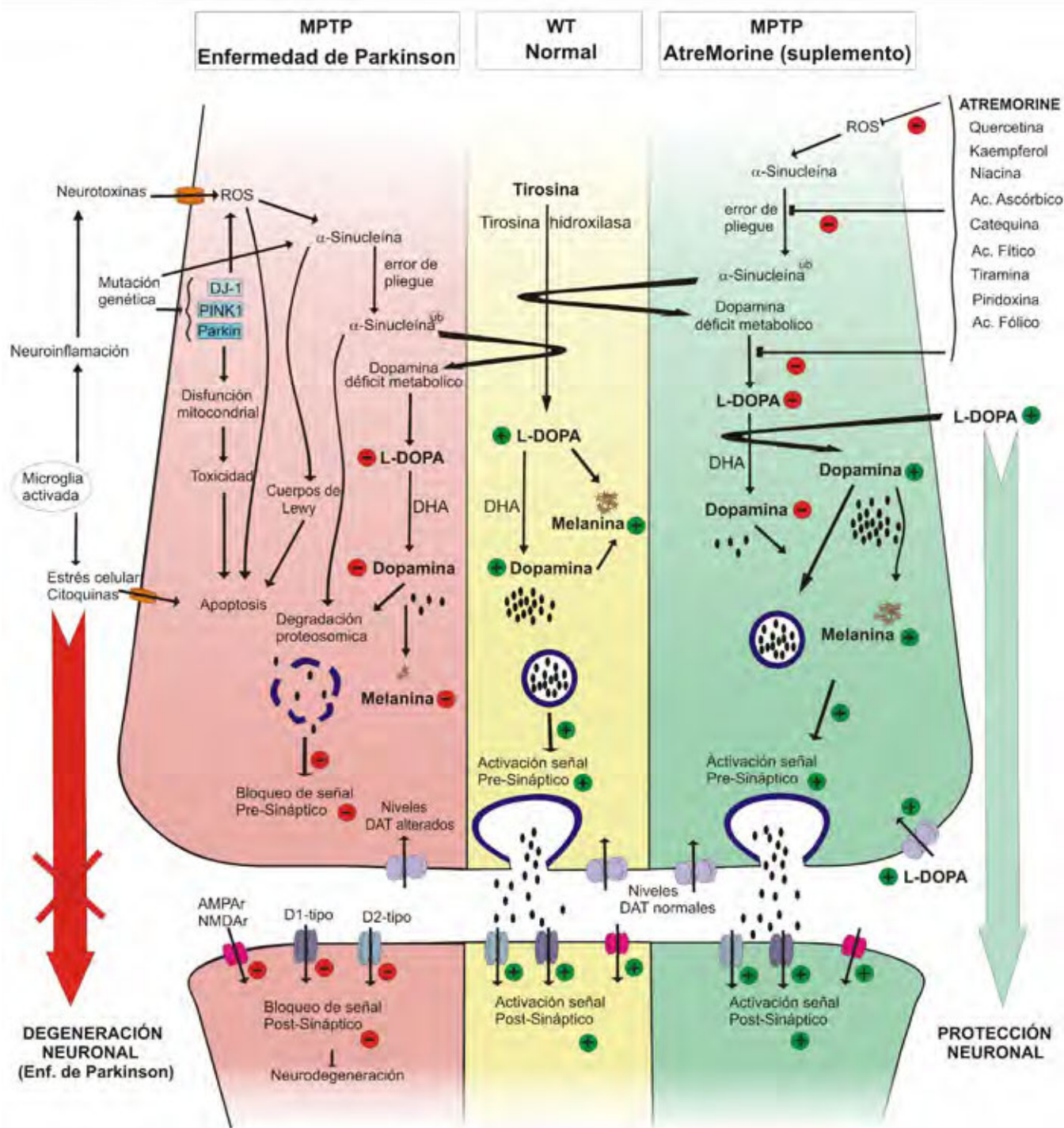
La EP se caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, dando lugar a alteraciones motoras y de cognición

dando lugar a alteraciones motoras y de cognición, incluyendo temblor, sutil disminución de la destreza, disminución del balanceo de los brazos, voz suave, la expresión facial, el sentido del olfato (anosmia), trastornos del sueño, trastorno de comportamiento de movimiento ocular rápido (una pérdida de atonía normal durante el sueño REM), síntomas de disfunción autonómica (por ejemplo, estreñimiento, alteraciones de la sudoración, disfunción sexual, dermatitis seborreica), una sensación general de debilidad, malestar o cansancio, depresión o anhedonia y lentitud en el pensamiento; mientras que los principales signos motores incluyen típicamente asimetría de los síntomas motores, temblor en reposo de una extremidad superior, bradicinesia progresiva, rigidez, dificultad para la marcha, postura flexionada axial progresiva, zancadas más cortas e inestabilidad postural. Sin embargo, algunos de los síntomas no motores preceden comúnmente a los signos motores en dichos pacientes, que tienen una reducción sustancial de la función olfativa en el momento en el que estos signos motores emergen. Entre los principales factores de riesgo para desarrollar la EP está la edad, puesto que se ha demostrado que es el factor con mayor peso en el desarrollo de los síntomas² con un inicio promedio de aproximadamente 50 a 60 años de edad, mientras que otros factores de riesgo han demostrado ser también bastante importantes, tales como la historia familiar genética y la exposición continuada a agentes neurotóxicos ambientales. Con el fin de administrar un tratamiento médico efectivo, el objetivo principal es proporcionar al paciente un control de los signos y síntomas durante el mayor tiempo posible y reducir al mínimo los efectos adversos. Las terapias con fármacos sintomáticos normalmente proporcionan un cierto control sobre los signos motores de la EP durante los siguientes 4-6 años de vida, principalmente mediante el uso de levodopa/carbidopa como una prescripción estándar de tratamiento sintomático, mientras que los fármacos inhibidores monoamina oxidasa-B (MAO) pueden ser considerados como más efectivos para el tratamiento en las etapas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, otros agonistas de la dopamina (por ejemplo, ropinirol, pramipexol) se pueden usar como una monoterapia en la enfermedad temprana y como terapia coadyuvante de moderada eficacia en etapas avanzadas de la enfermedad. Con el fin de minimizar los síntomas de temblor, una segunda línea de agentes anticolinérgicos (por ejemplo: Trihexifenidilo, benztropina) también se suelen prescribir.

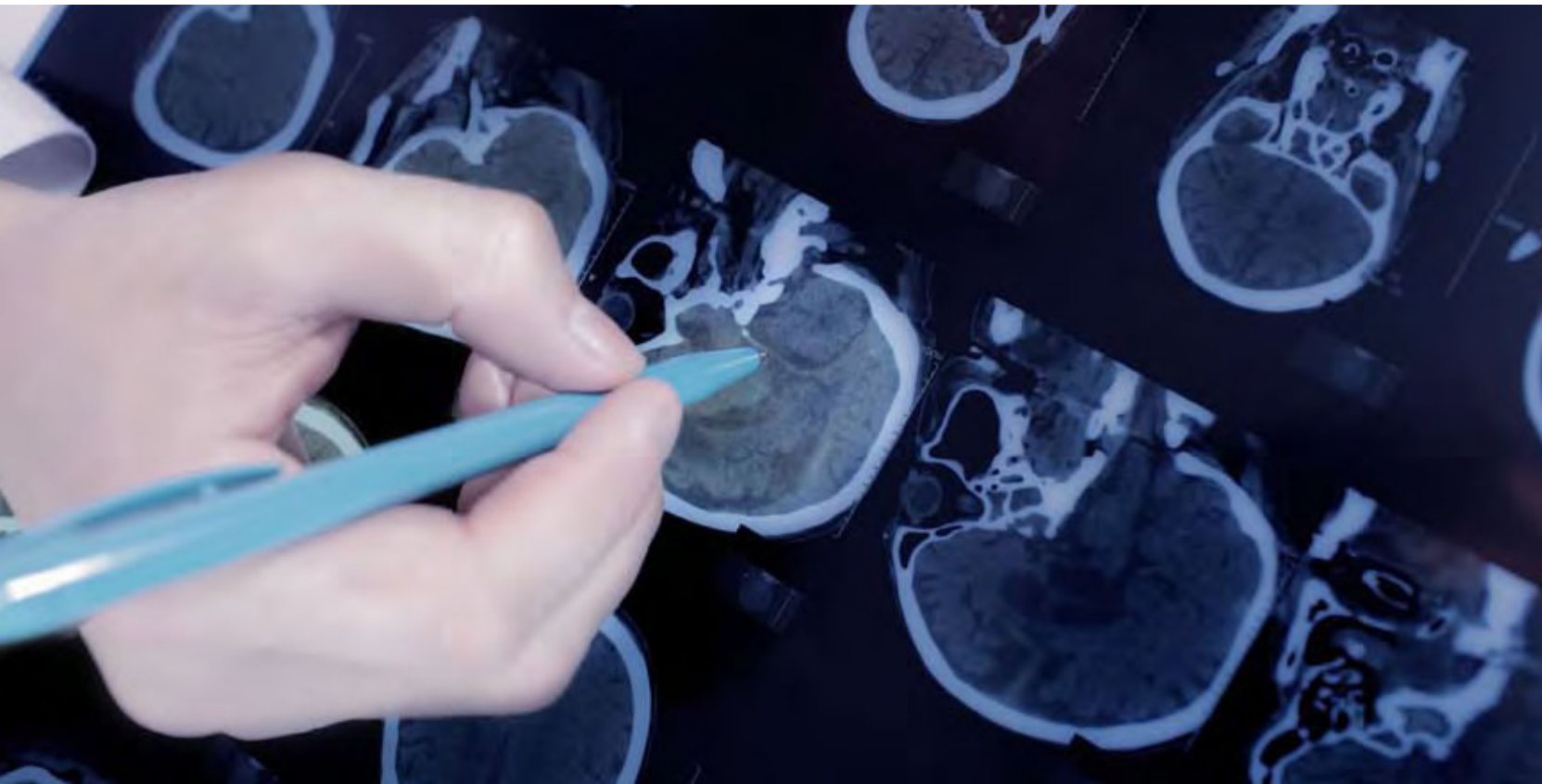
A pesar de todos estos diferentes fármacos sintéticos, no existe hasta el momento ninguno con una actividad directa sobre la neuroprotección de las regiones del cerebro afectadas por la enfermedad. Por ello, se necesita desarrollar de forma urgente nuevas estrategias complementarias para evitar que el proceso de degeneración siga



Figura 1. Esquema del efecto de AtreMorine en la neurotransmisión de la dopamina



Esquema del posible efecto metabólico de AtreMorine y sus componentes en la neurotransmisión de dopamina en las neuronas dopaminérgicas. Debido a sus diferentes objetivos bioactivos, AtreMorine probablemente desencadena múltiples cascadas moleculares que inducen el efecto neuroprotector que se observa en los resultados experimentales preclínicos.



su curso, ya que en el momento en el que se detectan los primeros síntomas de la EP, aproximadamente el 60-70 por ciento de las neuronas en la sustancia *nigra* (SNpc) están muertas³. Varios estudios clínicos demuestran que la calidad de vida de un paciente se deteriora rápidamente si no se aplica el tratamiento en el momento del diagnóstico o poco después⁴. Para los expertos, el tratamiento farmacológico de la EP se puede dividir en sintomático y en neuroprotector (moduladores de la enfermedad), aunque en la actualidad, no hay terapias neuroprotectoras o fármacos modificadores de la enfermedad disponibles para mejorar progresivamente la vida del paciente. Dicha terapia neuroprotectora tiene como objetivo ralentizar o bloquear el avance de la enfermedad, reduciendo al mínimo la pérdida de muerte celular y consecuentemente evitar la reducción de los niveles de dopamina. Aunque ninguna terapia hasta el momento ha demostrado tener actividad neuroprotectora, el interés se mantiene en los efectos a largo plazo de los inhibidores de la MAO-B, así como la creatina y isradipina, que actualmente están bajo investigación.



No existe hasta el momento ningún fármaco con una actividad directa sobre la neuroprotección de las regiones del cerebro afectadas por la enfermedad

Antecedentes: Patología de la enfermedad de Parkinson

Los dos principales hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Parkinson son la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la región de la sustancia nigra (SNpc) y la presencia de cuerpos de Lewy¹. La progresión del proceso patológico comienza con el desarrollo de cuerpos de Lewy o agregados intracelulares anormales, que contiene diversas proteínas (alfa-sinucleína y ubiquitina) que alteran el funcionamiento óptimo de la neurona, afectando la tasa de producción de dopamina e inevitablemente provocando la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas responsables del control motor (figura 1). Desde una perspectiva patológica, las poblaciones de neuronas de las regiones cerebrales del *locus coeruleus* y SNpc se ven afectados por características degenerativas típicas tales como la despigmentación, la necrosis y la gliosis, que conduce a un proceso inflamatorio agudo en el tiempo (“Inflammaging”) y a la generación de la senescencia celular en regiones y áreas cognitivas cerebrales. Este proceso parece ser desencadenado por dos acontecimientos claves como son el estrés ambiental (toxinas, pesticidas, abuso de drogas) y el envejecimiento (proceso de estrés oxidativo celular) que promueve una inflamación crónica de bajo nivel en el cerebro afectado⁵. Detrás de estos dos eventos, el fondo genético de cada paciente emerge, con formas monogénicas de la enfermedad y sus factores ge-



NOVEDAD

papeles

el nuevo libro de
RAMÓN CACABELOS

“La vida es como un montón de papeles; unos, clasificados; algunos, ordenados; otros, en plena anarquía; no pocos, arrugados en la papelera; una buena cantidad, en la hoguera; bastantes, en el olvido; unos cuantos, de contenido elaborado; otros tantos, cargados de narrativa inútil; y los más, simples residuos de envoltorio.”

Así comienza Ramón Cacabelos su reciente obra, una colección de artículos, editoriales, discursos e intimidades sobre la sociedad, la ciencia, la educación y, en definitiva la necesidad de cambios evolutivos para afrontar los retos del futuro.

Papeles nos ofrece la visión privilegiada y crítica de un intelectual comprometido con las cosas que nos interesan a todos.



Oferta de
lanzamiento

15€

Llama ahora al 981 780 505
y reserva tu ejemplar

También puedes completar tu colección con alguna
de las obras mejor valoradas de Ramón Cacabelos

néticos aumentan exponencialmente el riesgo de desarrollar la EP⁶. En particular, las alteraciones genéticas parecían inducir modificaciones de la proteína alfa-sinucleína que afecta a la conformación anormal e insoluble de los acúmulos auto-agregados, el constituyente principal de los cuerpos de Lewy, y que representa el prin-



El consumo de AtreMoline evita los efectos secundarios de la levodopa sintética y su interferencia con alimentos o fármacos ingeridos

cipal sello característico de la patología de la EP⁷. Además, los sistemas intracelulares diseñados para destruir las proteínas anormales, tales como el sistema ubiquitina-proteasoma, también sufren un deterioro progresivo, que junto con la disfunción mitocondrial o el estrés oxidativo anormal a través de especies reactivas de oxígeno (ROS), juegan un papel decisivo en la degeneración neuronal de la EP. Con el fin de dilucidar el origen de las características patológicas observadas en pacientes con la EP, los investigadores han postulado “la hipótesis de doble entrada”, que sugiere que ambas puertas de entrada (nariz e intestino) podrían estar implicados directamente en la aparición de la enfermedad⁸. Esta teoría sugiere que un agente patógeno parkinsoniano, posiblemente un mal plegamiento de una proteína prionica desconocida⁹, entra en el cerebro a través de estas dos rutas: a) nasal, a través de la ruta olfatoria, ya que el bulbo olfatorio de los pacientes con la EP es casi siempre (si no siempre) una de las primeras estructuras del sistema nervioso central que manifiesta una sinucleinopatía, y b) gástrica, ruta secundaria a la ingestión de las secreciones nasales en la saliva y su absorción a través de la membrana mucosa intestinal, entrando así en contacto con las neuronas motoras parasimpáticas del nervio vago que inervan los tracto intestinales¹⁰. Por lo tanto, es necesaria una nueva estrategia terapéutica para prevenir o reconocer las características patológicas tempranas de carácter pre-motor, ya que hay un consenso científico sobre la urgencia de detectar e iniciar tratamientos paliativos modificadores de la enfermedad y así tratar de detener o ralentizar la progresión del proceso degenerativo neuronal en su estado incipiente.



Agentes fito-terapéuticos en la EP

Con el fin de comprender los mecanismos patológicos subyacentes en la EP y de recapitular los enfoques neuroprotectores realizados en varios estudios experimentales, es imperativo identificar los modelos animales basados en neurotoxinas como sistema biológico integral que mejor imita la patología de la EP y que se ha utilizado ampliamente durante las últimas décadas en la investigación biomédica¹¹. Las neurotoxinas más comúnmente utilizadas para inducir la degeneración de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo son la *6-hidroxidopamina* (6-OHDA) y la *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina* (MPTP), ambas son especialmente selectivas en su destrucción de neuronas catecolaminérgicas¹². Por otro lado, los modelos animales experimentales de la EP deben reflejar rasgos patológicos, bioquímicos y clínicos propios de la enfermedad, incluyendo las lesiones patológicas más características. Aunque ninguno de los modelos actuales muestra todas las características de la EP observados en los seres humanos, los modelos animales han contribuido significativamente a nuestra comprensión actual de los mecanismos patológicos de la enfermedad y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Los ratones se utilizan rutinariamente como organismos modelo en este paradigma neurotóxico, aunque recientemente otros modelos animales tales como la mosca *Drosophila*¹³, el gusano *C. elegans*¹⁴, el mono *titi*¹⁵ y los grandes primates no humanos¹⁶ se han incorporado en los estudios para hacer frente a las grandes cuestiones sobre la neurodegeneración y la neuroinflamación en la EP. En modelos animales experimentales, la administración de la neurotoxina MPTP a ratones se sabe que aumenta la producción de radicales libres, que conduce a la peroxidación de lípidos, y que se cree que juega un importante papel en el daño neuronal del cuerpo estriado dopaminérgico. Paralelamente, se ha documentado el efecto beneficioso del tratamiento con algunos extractos de origen vegetal sobre el estrés oxidativo inducido por la neurotoxina MPTP en el cuerpo estriado, principalmente mediante el uso de extractos de *Ginkgo biloba*¹⁷, cúrcuma¹⁸, ginseng¹⁹ y resveratrol de *Polygonum cuspidatum*²⁰, probablemente actuando en la eliminación de radicales libres y sus múltiples propiedades antioxidantes. Una creciente documentación de dichos efectos indica que estos extractos de origen vegetal contienen compuestos neuroprotectores (resveratrol, curcumina, ginsenosidos, los polifenoles del té verde o catequinas, tripolida, etc.) que también pueden desempeñar un papel crucial en la actividad antioxidante, la pérdida de dopamina, la activación microglial y la inflamación^{21,22}.

Intervención en la EP: Nutracéuticos

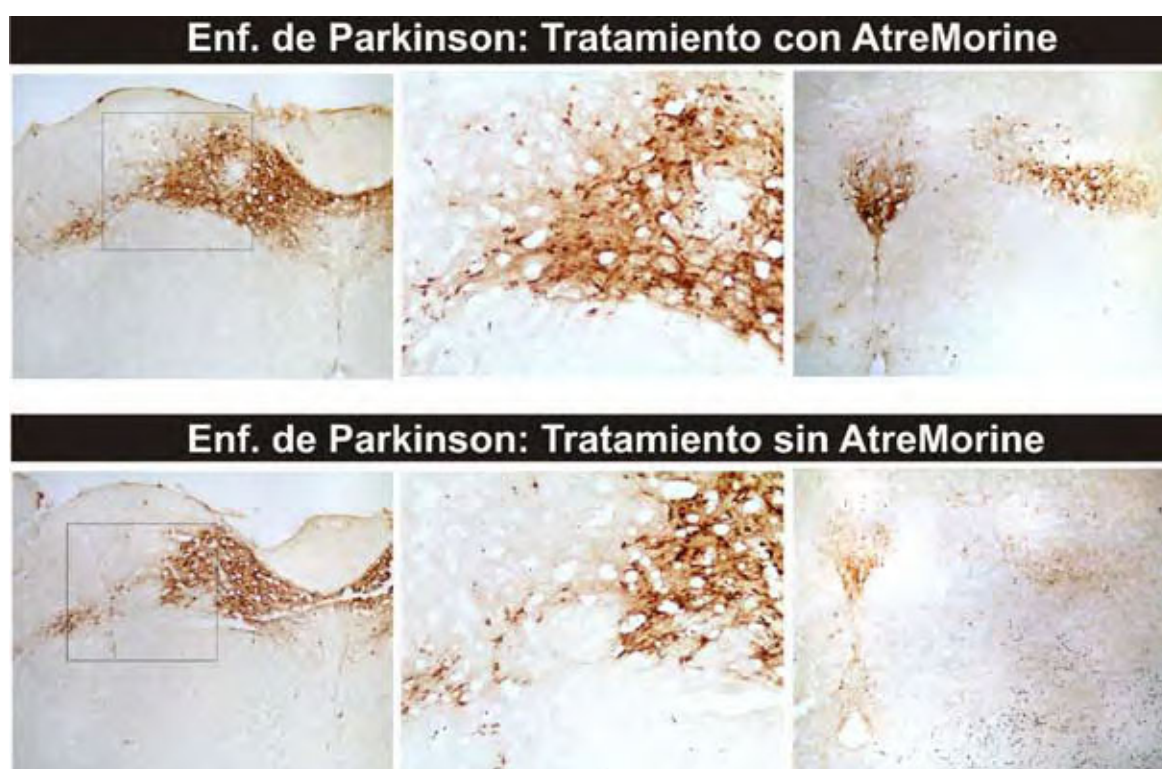
La enfermedad de Parkinson es el trastorno neurodegenerativo del movimiento más común y su etiología multifactorial se cree que requiere la combinación de diferentes principios activos que actúen en múltiples sitios de acción para su alivio sintomático. Durante la última década, los nutracéuticos han ganado importancia debido a sus efectos polifacéticos, con actividad demostrada sobre múltiples vías de actuación mediante una acción lenta pero más fisiológica y sin causar efectos adversos. Los resultados de varias investigaciones en curso apoyan la idea de que, aparte de la prevención del daño neuronal, los nutracéuticos pueden potencialmente atenuar la progresión continua de la destrucción neuronal mediante acción directa sobre los productos de la desconformación de la proteína α -sinucleína, tales como iNOS, nNOS, productos oxidativos dopaminérgicos y las vías enzimáticas de las quinonas²⁴. Además, el uso de nutracéuticos derivados de ciertas plantas mostraron, en estos estudios experimentales, que inhiben enzimas que de

otro modo fosforilan la proteína α -sinucleína, tales como las quinasas (Comino timoquinona-negro), la caseína quinasa II (ácido elágico), Gprk-2GRK2 / 5 o proteasas tales como las calpaínas y la cisteína proteasa lisosomal, impidiendo la tendencia de α -sinucleína a agregarse o a formar toxinas truncadas de α -sinucleína²⁵. Dado que el uso de nutracéuticos presenta una perspectiva terapéutica válida y aún no ha sido plenamente valorada por la comunidad científica, es de justicia resaltar las múltiples propiedades de los nuevos nutracéuticos de origen vegetal, en particular el AtreMoline, que ya ha demostrado un efecto protector frente a casi todos los procesos patológicos claves relacionados con la patología Parkinsoniana (figura 1).

AtreMoline

AtreMoline es un producto natural con actividad terapéutica (nutracéutico) y origen vegetal que se obtiene de la especie *Vicia faba* L. (fuente

Figura 2. Efecto de tratamiento de la EP con y sin AtreMoline en neuronas de ratón



Imágenes comparativas de TH (marcador de células dopaminérgicas) en las regiones de la sustancia nigra de cerebro de ratones con EP y expuestos a diferentes tratamientos (con y sin AtreMoline). Las secciones comparativas muestran un elevado proceso de neuroinflamación y muerte neuronal (degeneración) en el grupo de ratones sin AtreMoline, mientras que dichos procesos degenerativos son casi imperceptibles (efecto neuroprotector) cuando son tratados con AtreMoline. Nótese la diferencia de densidad neuronal por el efecto de AtreMoline.

natural de L-dopa, precursor del neurotransmisor dopamina) a través de procesos biotecnológicos no desnaturalizantes que conservan las propiedades naturales de sus principios activos. Dicho proceso biotecnológico consiste en la liofilización ultrapura a partir de componentes específicos de la planta *Vicia faba*, potenciando así sus numerosas sustancias bioactivas con capacidad para modificar los efectos psico-motores de la EP. En una visión más particular, el extracto de *Vicia faba* debe su potencial efecto al contenido de altos niveles de levodopa (L-dopa) y otros componentes biofuncionales extremadamente beneficiosos. Además, su composición presenta una gran variedad de proteínas bioactivas que potencian la actividad terapéutica e interactúan con diferentes vías degenerativas de la EP (figura 1). Entre esta variedad de complejos biofuncionales, podemos destacar el ácido graso omega-3 (ácido α -linolénico), proteínas (albúmina, glutenina, tiramina), vitaminas (retinol, ácido ascórbico, ácido pantoténico, piridoxina, niacina, ácido fólico, α -tocoferol, tiamina y riboflavina), aminoácidos esenciales (ácido aspártico, serina, tirosina, fenilalanina, cisteína e histidina), minerales (manganeso, magnesio, fósforo, hierro, zinc, cobre, potasio, calcio, sodio y selenio) y factores fitoquímicos (beta-carotenos, quercetinas, kaempferol, lecitinas, lectinas, saponinas, inhibidor de α -amilasa, α -galactosidasa y ácido fítico).

El origen de su uso se remonta a principios del siglo VII AC, en el que textos sagrados de la literatura india hacen referencia al tratamiento de las personas con “temblor”, aconsejando el uso de una planta de la familia *Fabaceae*. Posteriormente, a principios del siglo XX, Marcus Guggenheim (1913) fue el primero en aislar la levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) a partir de plantas de *Vicia faba*. Actualmente se sabe que la cantidad de levodopa presente en la planta en un determinado momento puede variar mucho, dependiendo de la especie, zona de cultivo, las condiciones del suelo, la lluvia y otros factores. La literatura médica ha descrito casos puntuales de pacientes con la EP que mejoraron sustancialmente después de comer la planta *Vicia faba*. Los estudios realizados en sujetos sanos y con la EP muestran que después de consumir ciertas partes de la planta, los niveles plasmáticos de levodopa son más altos y más duraderos en pacientes que en voluntarios sanos, probablemente debido al fuerte efecto inhibidor ejercido por la carbidopa (proceso de descarboxilación). Este aumento en el nivel de plasma en pacientes con la EP después de la ingesta de la planta, es secundado por una mejora significativa desde el punto de vista del rendimiento y control psico-motor⁸⁰. La causa fisiopatológica de las fluctuaciones motoras no se conoce con exactitud, aunque hay evidencia de que factores farmacocinéticos periféricos y centrales tienen gran peso en la irregular estimulación pulsátil dopaminérgica de los receptores del cuerpo estriado y la pérdida de su capacidad

de almacenar la dopamina. En estudios preclínicos, el efecto beneficioso de AtreMoline en modelos animales parkinsonianos induciendo la degeneración de neuronas dopaminérgicas mediante la neurotoxina MPTP se ha documentado mediante biomarcadores específicos y análisis de comportamiento (figura 2). Los resultados preliminares muestran que una dieta suplementada con AtreMoline protege contra la neurodegeneración dopaminérgica inducida por MPTP, evitando la notable reducción en la densidad de las neuronas TH-positivas en la sustancia *nigra* de ratones. Además, AtreMoline también parece promover la activación microglial (actividad antiinflamatoria), la mejora de la supervivencia neuronal mediante la activación de mecanismos neuroprotectores y la estabilización neuroquímica de las vías de muerte celular. En un estudio preclínico paralelo, se ha visto que AtreMoline refuerza la actividad de medicamentos antiparkinsonianos (tales como el Sinemet) mejorando las funciones motoras en ratones, mediante el incremento, de forma dosis-dependiente, de la biodisponibilidad de levodopa en las zonas del cerebro afectadas (figura 2). Esta potenciación antiparkinsoniana se ve reforzada por los resultados de pruebas de coordinación de movimiento, equilibrio y agilidad motora, que representan un aspecto fundamental en el tratamiento neurodegenerativo de la demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson y el consecuente deterioro cognitivo. Aunque los detalles moleculares de sus posibles mecanismos de acción están todavía bajo investigación preclínica, parece plausible suponer que la combinación de los excipientes de AtreMoline pueden ser los desencadenantes de sus múltiples beneficios funcionales dirigidos a restaurar y proteger la delicada maquinaria intracelular afectada por la patología de la EP.



Basándonos en la literatura médica y modelos experimentales preliminares, es razonable predecir una bioactividad neuroprotectora de AtréMoline frente a la patología de la EP, probablemente relacionada con la especificidad funcional de cada excipiente en este extracto. Además, se sabe que la bioquímica nutricional de ciertos compuestos de origen vegetal se correlaciona con la interacción patológica de procesos inherentes a la EP, directamente relacionadas con las compensaciones de nutrientes a nivel local y sistémico tales como la glucólisis anaeróbica, el metabolismo de la homocisteína, el metabolismo aeróbico defectuoso, el estrés metabólico y la pérdida de hierro y catecolaminas mediada por estrés oxidativo²⁵. Estos desequilibrios pueden ser agravados por las deficiencias de nutrientes en los tejidos y órganos afectados, como los descritos habitualmente en pacientes con la EP, o el proceso de envejecimiento en sí mismo, lo que agrava las rutas relacionadas con EP-defectuosa tal como el déficit de neurotransmisión dopaminérgica, proteínas con errores de conformación o la interrupción de los procesos proteosómicos. Por todo ello, y teniendo en cuenta los excipientes bioactivos obtenidos a partir de AtréMoline, existen varias pistas sobre el carácter antiparkinsoniano a través de su interacción con las vías de señalización celular afectadas en la EP, algunas de las cuales se describen a continuación:

La disfunción proteosómica. Los compuestos bioactivos de los nutraceuticos que actúan como quelantes de hierro pueden proteger contra los efectos adversos de los inhibidores proteosómicos con capacidad para prevenir la neurodegeneración inducida²⁵. Estos efectos protectores se deben a que el proteasoma también puede verse afectado o inhibido por metabolitos oxidativos de la dopamina, quinonas o estrés oxidativo, efectos que también son bloqueados por antioxidantes presentes en dicho extracto, tales como el ácido ascórbico, la vitamina E, la superóxido dismutasa o la catalasa³⁰. En este aspecto, el extracto nutraceutico de AtréMoline podría ser útil en la protección contra un mayor deterioro del complejo proteosómico ya de por sí vulnerable, no sólo debido a la presencia de ácido ascórbico y vitamina E como excipientes, pero también debido al ácido fítico, ácido tánico y zinc, en calidad de quelantes de hierro que protegen al sistema nervioso de la neurodegeneración en la EP.

La oxidación dopaminérgica. Los compuestos que integran los nutraceuticos dirigidos a los inhibidores de la dopamina pueden proteger contra los efectos tóxicos del colapso de dopamina biodisponible a nivel neuronal, de su oxidación, de la generación de especies reactivas del oxígeno, de las reacciones Fenton, de las neurotoxinas dopaminérgicas, de la pérdida de neuromelánina y de la inflamación glial²⁵. En este caso, el



nutraceutico AtréMoline puede desempeñar un papel multiprotector mediante el bloqueo de la oxidación enzimática de la dopamina a través de sus excipientes diana-específicos, tales como los flavonoides (inhibidores de la tirosinasa y COX) quercetina y kaempferol, el ácido α -linolénico (inhibidores de fosfolipasa A2), el ácido ascórbico (inhibidor de oxidasa Hemo), la tiramina (inhibidor de monoamina oxidasa) y las proteínas “ligando” tales como la cisteína, zinc, selenio e histidina. Se cree que la oxidación de la dopamina está ligada al estrés oxidativo, la activación del estrés endoplásmico y la disfunción mitocondrial³¹, por lo que el efecto de bloqueo potencial de AtréMoline contra dichas lesiones neuronales por estrés oxidativo parece jugar un papel clave en la neuroprotección frente a la EP.



El extracto de *Vicia faba* debe su potencial efecto al contenido de altos niveles de levodopa (L-dopa) y otros componentes biofuncionales extremadamente beneficiosos

Metabolismo neurotóxico. Algunos compuestos nutraceuticos dirigidos específicamente a la regulación metabólica de la dopamina pueden evitar la cascada de la degeneración neuronal característica de la EP, ya que implica la degradación de proteínas y su incorrecto estado conformacional, mal funcionamiento del sistema dopaminérgico, citotoxicidad e inflamación relacionada. Atré-

Morine puede jugar un importante papel neuroprotector mediante la optimización y la regulación de los procesos de descontaminación metabólicos a través de sus compuestos específicos. Algunos de ellos son la niacina (regulación ATP por la glicólisis), piridoxina, ácido fólico (blo-



Los nutraceuticos que actúan como agentes antioxidantes inducen un efecto neuroprotector en las regiones del cerebro afectadas por la EP

queo de neurotoxicidad por la regulación de la homocisteína) y magnesio (optimiza la regulación ATP). Debemos prestar especial atención a la niacina, ya que su deficiencia aumenta directamente el riesgo de degeneración dopaminérgica³². Los resultados experimentales utilizando niacina muestran efectos protectores contra la pérdida de neuronas de la sustancia nigra y el agotamiento de los niveles de dopamina estriatal *in vivo*, probablemente mediante la prevención del déficit de ATP y reforzando la glucólisis³³. Según lo sugerido por Mazzio y colaboradores²⁵, el uso de la niacina como agente terapéutico contra la patología de Parkinson debe ser integrado en un tratamiento antiparkinsoniano, puesto que sus enormes beneficios bioquímicos se centran específicamente en proteger la vía de las pentosas fosfato, que regulan la eliminación endógena de moléculas neurotóxicas de peróxido.

Neuroprotección. Los nutraceuticos que actúan como agentes antioxidantes inducen un efecto neuroprotector en las regiones del cerebro afectadas por la EP (como se muestra en varios modelos de animales con trastorno neurológico), mediante la administración de quercetina para mejorar dicho efecto³⁴. Estudios similares también han confirmado su efecto protector dada su alta biodisponibilidad y su gran permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica, actuando en diversas partes del cerebro, tales como el hipotálamo, el cerebelo y el hipocampo²³. Puesto que el exceso de radicales libres en el cerebro es un gran factor de alto

riesgo para la patogénesis de la EP, el efecto antioxidante de AtreMoline, mediante la quercetina, kaempferol, ácido ascórbico, catequina y ligandos bioactivos (zinc y selenio), puede prevenir tales efectos adversos. Los estudios preclínicos con AtreMoline (como un nutraceutico o complemento nutricional contra la EP) han demostrado que puede reducir de forma eficiente los déficits motores, los niveles de apoptosis nigro-estriatal, los niveles de oxidación neuronal y mejorar significativamente la capacidad antioxidante total de las áreas cerebrales afectadas. Estos resultados preclínicos sugieren que el efecto combinado de los compuestos presentes en AtreMoline actúa de una manera neuroprotectora dirigida principalmente a las poblaciones neuronales afectada por la EP (figura 2).

El efecto antiinflamatorio. Recientemente se han desarrollado nutraceuticos que actúan contra la respuesta neuro-inflamatoria dirigidos al tratamiento sintomático de patologías cerebrales. AtreMoline presenta algunos de los más potentes agentes anti-inflamatorios, como la quercetina y kaempferol, que se ha demostrado que inducen la protección inmune a través de la inactivación de la ruta enzimática COX-2/PGE2/iNOS y el bloqueo de la expresión de TNF-alfa y otras proteínas pro-inflamatorias en células inmunocompetentes y modelos animales²⁵. En la investigación sobre neuroinflamación y sus agentes bioprotectores, Liuzzi y colaboradores²⁶ han demostrado los efectos beneficiosos de las lectinas (presentes en la *Vicia faba*) en cultivos celulares de astrocitos y microglia, reactivando la modulación de la actividad de receptores de membrana (gelatinasa) y la proliferación celular neuro-inmune. Estos estudios demostraron que después de la activación de la microglía con lectinas, se produjo un aumento exponencial en el número de células hipertróficas debido a un aumento de la producción de gelatinasa B. Estos efectos mitogénicos y citotróficos *in vitro* también fueron corroborados por estudios posteriores *in vivo*²⁷, que presentaron los flavonoides de la *Vicia faba* como agentes cruciales en los mecanismos de protección neuro-inmunitaria debido a su implicación directa en la activación de las enzimas antioxidantes endógenas, la supresión de la peroxidación lipídica y la inhibición de los mediadores de la inflamación²⁸. Por lo tanto y en base a la recopilación de los resultados científicos publicados hasta el momento, se puede asegurar que la combinación de componentes fitoquímicos naturales tales como los factores neurotróficos flavonoides son potentes inhibidores de los procesos inflamatorios cerebrales (astroglisis reactiva), y también moduladores de reacciones microgliales, siendo excelentes agentes biológicos (presentes en AtreMoline) frente a los procesos inflamatorios de la EP.



Disfunción motora parkinsoniana. Una serie de fármacos antiparkinsonianos, incluyendo medicamentos dopaminérgicos (apomorfina, pramipexol, ropinirol, pergolida, bromocriptina y cabergolina), antagonistas de la dopamina (Sinemet), antagonistas muscarínicos (benztropina y trihexifenidilo), inhibidores de la oxidasa B de monoamina (selegilina y rasagilina), y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (tolcapona), están en uso clínico actualmente para el tratamiento de los síntomas de la EP. Estos fármacos sintéticos han demostrado diferentes niveles de eficacia, dependiendo del grado de afectación y los cambios bioquímicos observados en cada paciente con la EP, aunque revelando algunos efectos secundarios, principalmente después de un largo período de medicación, tales como movimientos involuntarios (discinesia), comportamiento impulsivo/compulsivo, alucinaciones y delirios. Con el fin de facilitar la conversión de levodopa en dopamina en el cerebro por la enzima descarboxilasa, se ha desarrollado el nutracéutico AtreMorine que juega un papel clave en este proceso, debido a sus altos niveles intrínsecos de levodopa natural. En la última década, se han realizado estudios clínicos con pacientes con EP que demuestran una mejoría clínica sustancial en los niveles plasmáticos de levodopa después de la ingestión de *Vicia faba*, que se correlaciona con una notable recuperación en el rendimiento motor²⁹. La ingesta de AtreMorine como suplemento nutricional, con su alto contenido de levodopa, es de gran eficacia para

el tratamiento de Parkinson y otros trastornos neurológicos, ya que esta molécula natural atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y, después de convertirse en dopamina, aumenta la actividad motora de los pacientes con la EP. Además, con el consumo de AtreMorine, el paciente evita los efectos secundarios de la levodopa sintética y su interferencia con los alimentos ingeridos.



Conclusiones

La enfermedad de Parkinson representa un enorme reto clínico en la actualidad, ya que la falta de un tratamiento terapéutico eficaz para mitigar la pérdida inexorable de células dopaminérgicas, está afectando al envejecimiento de la población occidental mediante el aumento de la morbilidad y la mortalidad neurodegenerativa. El conocimiento profundo de las posibles causas patológicas de la enfermedad, las posibles vías de tratamiento, la efectividad de los medicamentos y de los nutracéuticos biofuncionales a largo plazo, son esenciales para una atención terapéutica óptima y así mejorar la calidad de vida de las personas con la enfermedad de Parkinson. En este artículo hemos puesto de manifiesto la implicación de los compuestos biofuncionales naturales en el tratamiento de la compleja patología de la enfermedad de Parkinson. La presente compilación de estudios experimentales y las implicaciones terapéuticas relacionadas en las características patológicas de la EP, ayudará a identificar los principales factores del estado terapéutico actual y guiar el desarrollo de futuros tratamientos biofuncionales basados en los resultados demostrados científicamente. En particular, nuestra atención se ha centrado en los nutracéuticos, ya que pueden jugar, en un futuro próximo, un papel fundamental en el metabolismo celular, modulando las vías de transducción de la neurotransmisión, la neuroprotección y la inflamación cerebral. Se ha profundizado en la funcionalidad de cada compuesto nutracéutico, puesto que están involucrados en las vías de tratamiento de la EP y en sus dianas biológicas específicas. Además, hemos tratado de hacer comprensible el impacto beneficioso de estos agentes naturales en los procesos de interacción biomolecular de la enfermedad. De entre todos los nutracéuticos a estudio, se ha destacado AtreMorine, un nutracéutico derivado del extracto liofilizado ultrapuro del haba (*Vicia faba*), y que ha demostrado científicamente numerosos efectos antiinflamatorios, neuroprotectores y antioxidantes, mostrando excelentes resultados en modelos animales con la EP. Tomados en conjunto, los datos recogidos hasta ahora proporcionan evidencia de que los compuestos nutracéuticos, y particularmente AtreMorine, deben tenerse en cuenta en las directrices actuales y futuras de las terapias anti-parkinsonianas, aunque se necesitan más estudios para dilucidar con mayor exactitud los mecanismos de dicha acción terapéutica. Por lo tanto, proponemos que las futuras estrategias terapéuticas deben tener en cuenta la combinación de potentes fármacos anti-neurodegenerativos junto con nutracéuticos específicos, alcanzando así altos niveles de eficacia, revertiendo progresivamente los trastornos del movimiento y los procesos neuropatológicos frenando así la progresión de la EP en los pacientes afectados. ■



Iván Carrera

biotecnologiasalud@ebiotec.com



Referencias Bibliográficas:

1. MacPhee G, Stewart D. Parkinson's Disease. *Reviews in Clinical Gerontology* 2001;11:33-49.
2. Sherer T, Chowdhury S, Peabody K, Brooks D. Overcoming obstacles in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2012;27:1606-1611.
3. Schapira A, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1049-55.
4. Grosset D, Taurah L, Burn J, MacMahon D, Forbes A, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:465-9.
5. Chinta S, Lieu C, Demaria M, Laberge R, Campisi J, et al. Environmental stress, ageing, and glial cell senescence: A novel mechanistic link to Parkinson's Disease? *Journal of Internal Medicine* 2013;273:429-436.
6. Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril J, Fernández-Novoa L, Lombardi V, et al. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:674-725.
7. Volta M, Milnerwood A, Farrer M. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:1054-64.
8. Hawkes C, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:615-22.
9. Diack A, Alibhai J, Barron R, Bradford B, Piccardo P, et al. Insights into Mechanisms of Chronic Neurodegeneration *Int J Mol Sci* 2016;12:17.
10. Erro R, Bhatia K, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Mov Disord* 2015;30:780-5.
11. Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview. *Rev Neurol* 2015;171:750-61.
12. Tremblay L, Worbe Y, Thobois S, Sgambato-Faure V, Féger J. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Mov Disord* 2015;30:1155-70.
13. West R, Furnston R, Williams C, Elliott C. Neurophysiology of Drosophila models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015;2015:381281.
14. Chen X, Barclay J, Burgoyne R, Morgan A. Using C. elegans to discover therapeutic compounds for ageing-associated neurodegenerative diseases. *Chem Cent J* 2015;9:65.
15. Yun J, Ahn J, Kang B. Modeling Parkinson's disease in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): overview of models, methods, and animal care. *Lab Anim Res* 2015;31:155-65.
16. Vermilyea S, Emborg M. α -Synuclein and nonhuman primate models of Parkinson's disease. *J Neur Meth* 2015;255:38-51.
17. Rojas P, Montes P, Rojas C, Serrano-García N, Rojas-Castañeda J. Effect of a phytopharmaceutical medicine, Ginkgo biloba extract 761, in an animal model of Parkinson's disease: therapeutic perspectives. *Nutrition* 2012;28:1081-8.
18. Sood P, Nahar U, Nehru B. Curcumin attenuates aluminum-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in rat brain. *Neurotox Res* 2011;20:351-61.
19. Kim H, Kim P, Shin C. A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. *J Ginseng Res* 2013;37:8-29.
20. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol acts not through anti-aggregative pathways but mainly via its scavenging properties against A β and A β -metal complexes toxicity. *PLoS One* 2011;6:e21565.
21. Solanki L, Parihar P, Mansuri M, Parihar M. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr* 2015;6:64-72.
22. Cacabelos R, Torrellas C, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, et al. Novel Therapeutic Strategies for Dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016;PMID:26831267.
23. Ganesan P, Ko H, Kim I, Choi D. Recent trends in the development of nanophytoactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models. *Int J Nanomedicine* 2015;10:6757-72.
24. Dadhania V, Trivedi P, Vikram A, Tripathi D. Nutraceuticals against Neurodegeneration: A Mechanistic Insight. *Curr Neuropharmacol* 2016;PMID:26725888.
25. Mazzi E, Close F, Soliman K. The biochemical and cellular basis for nutraceutical strategies to attenuate neurodegeneration in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2011;12:506-69.
26. Rabey J, Vered Y, Shabtai H, Graff E, Harsat A, Korczyn A. Broad bean (*Vicia faba*) consumption and Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:681-4.
27. Zhou Z, Lim T. Dopamine (DA) induced irreversible proteasome inhibition via DA derived quinones. *Free Radic Res* 2009;43:417-430.
28. Smith M, King J, Dent L, Mackey V, Muthian G, et al. Effects of acute and sub-chronic L-dopa therapy on striatal L-dopa methylation and dopamine oxidation in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Life Sci* 2014;110:1-7.
29. Gearhart D, Neafsey E, Collins M. Phenylethanolamine N-methyltransferase has beta-carboline 2N-methyltransferase activity: hypothetical relevance to Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2002;40:611-620.
30. Anderson D, Bradbury K, Schneider J. Broad neuroprotective profile of nicotinamide in different mouse models of MPTP-induced Parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2008;28:610-617.
31. Ghosh A, Mandal A, Sarkar S, Panda S, Das N. Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats. *Life Sci* 2009;84:75-80.
32. Wang J, Du X, Jiang H, Xie J. Curcumin attenuates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity by anti-oxidation and nuclear factor kappa B modulation in MES23.5 cells. *Biochem Pharmacol* 2009;78:178-83.
33. Tegenge M, Rajbhandari L, Shrestha S, Mithal A, Hosmane S, Venkatesan A. Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Exp Neurol* 2014;253:102-10.
34. Pan J, Li H, Ma J, Tan Y, Xiao Q, et al. Curcumin inhibition of JNKs prevents dopaminergic neuronal loss in a mouse model of Parkinson's disease through suppressing mitochondria dysfunction. *Transl Neurodegener* 2012;1:16.

El neurotransmisor dopamina y sus funciones en el sistema nervioso

Lucía Fernández-Novoa

Departamento de Genética Molecular. EuroEspes Biotecnología. 15165-Bergondo, A Coruña, España

“My encounter with dopamine followed upon an incredible sequence of fortunate events”

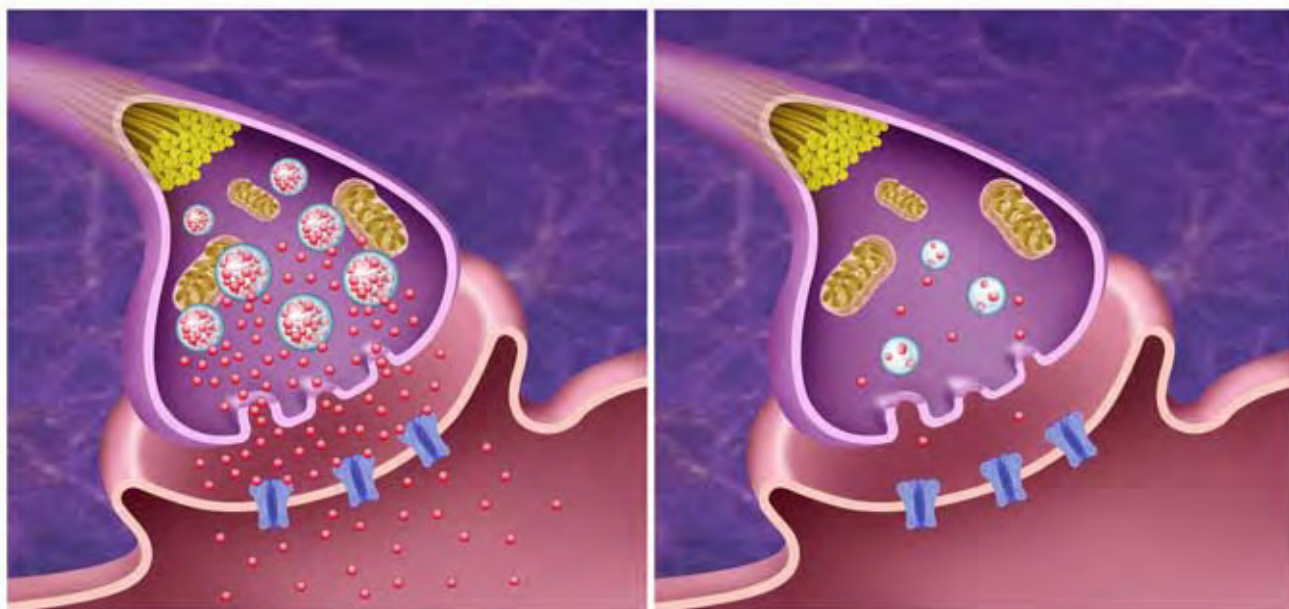
Arvid Carlsson, inicio de su discurso al recibir el Premio Nobel de Medicina en el año 2000.

Un acercamiento histórico a la dopamina

Arvid Carlsson es un médico y neurocientífico sueco que realizó descubrimientos fundamentales para el establecimiento del papel de las aminas biógenas como neurotransmisores cerebrales, y fue merecedor del Premio Nobel de Medicina en el año 2000, por los descubrimientos realizados sobre la transmisión de las señales nerviosas en las neuronas.

A principios de los años 50, Carlsson reveló la presencia de dopamina en el cerebro y definió su papel como un

neurotransmisor cerebral. Durante esos años, se pensaba que la dopamina era una sustancia precursora de la noradrenalina, otro neurotransmisor, y no tenía ningún valor fisiológico para los científicos de la época; es más, no existía ningún método de medición lo suficientemente desarrollado. Fue a raíz de los estudios de este gran científico, cuando la dopamina alcanzó su verdadero estatus. Carlsson demostró que la dopamina es un neurotransmisor, definió su distribución en diferentes áreas cerebrales asociadas con el ➤



movimiento y la habilidad, estableciendo el inicio del conocimiento de la causa de la enfermedad de Parkinson y de su tratamiento (1).

Carlsson realizó varios experimentos con animales de laboratorio a los que sometió al efecto de una sustancia alcaloide, la reserpina, que produce alteraciones del movimiento similares a las de la enfermedad de Parkinson. A estos animales, Carlsson les administró dopa observando que el efecto de la reserpina se revertía. Con este experimento, Carlsson demostró que los efectos de la administración de reserpina eran debidos a la disminución de dopamina en el cerebro, y que la sintomatología que se producía en los animales de laboratorio, similar a la que se produce en los enfermos de Parkinson, se eliminaba por la administración de dopa, que restauraba sus niveles en el cerebro. (Figura 1).



Carlsson reveló la presencia de dopamina en el cerebro y definió su papel como un neurotransmisor cerebral

Dopa, L-dopa, levodopa o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina es el precursor de un grupo de neurotransmisores denominados catecolaminas, que incluyen la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina. La L-dopa fue aislada de semillas de la especie *Vicia faba* L. por Marcus Guggenheim en 1913, un bioquímico de los laboratorios de Hoffman-LaRoche. Las conclusiones tras los experimentos con conejos determinaron que la L-dopa no era biológicamente activa, y esa fue la opinión que prevaleció durante aproximadamente 15 años. La dopamina se sintetiza por una reacción química de

descarboxilación de la L-dopa mediada por la enzima dopa-descarboxilasa. La L-dopa se forma a partir del aminoácido tirosina, el cual deriva de otro aminoácido que es la fenilalanina. La tirosina se transforma en dopa por acción de la enzima tirosina hidroxilasa. (Figura 2).

Carlsson y colaboradores desarrollaron un método para la determinación de dopamina en diferentes tejidos, mediante técnicas de fluorescencia, que mejoraba métodos anteriores desarrollados por otros científicos (2). Este hecho científico hizo posible que Carlsson identificase, utilizando el cerebro de diferentes especies animales, las áreas cerebrales donde está presente el neurotransmisor dopamina (3).

Fue a comienzos de los años 60, cuando Oleh Hornykiewicz junto con Herbert Ehringer estudian la distribución del neurotransmisor dopamina en el cerebro humano y en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades relacionadas. En este estudio se describe por primera vez la ausencia de dopamina en el área cerebral del núcleo estriado de los pacientes con enfermedad de Parkinson, además de los cambios histológicos neurodegenerativos de las neuronas que sintetizan la dopamina, confinadas en la región cerebral denominada *substantia nigra* (4).

La sustancia negra se localiza en el cerebro medio o mesencéfalo y la degeneración y muerte de las neuronas en esta región es la patología base en la enfermedad de Parkinson, que origina el déficit de dopamina en el núcleo estriado, característico de esta enfermedad. El núcleo estriado forma parte de los ganglios basales, estructuras que se encuentran cercanas a la base del cerebro, en el telencéfalo. Su función está relacionada con los movimientos de grupos musculares.

En 1961, Hornykiewicz junto con el neurólogo Birkmayer realizan un ensayo clínico administrando 50-150 mg de L-dopa intravenosa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los resultados de este ensayo fueron tildados de milagro (“el milagro de la dopamina”)(5). Frases rescatadas de la publicación de este estudio “pacientes que no se podían levantar, pacientes que no eran capaces de caminar; después del tratamiento con L-dopa realizan estas acciones con facilidad, incluso pueden saltar y correr. Ninguna otra droga tiene unos efectos comparables a los de la L-dopa”.

El tratamiento con L-dopa sigue siendo, después de tantos años, el más efectivo para controlar los síntomas de la enfermedad. La mayoría de ellos son atribuibles a la falta de dopamina en el núcleo estriado del cerebro, por degeneración de las neuronas de la sustancia negra.

Las vías dopaminérgicas en el cerebro humano

La función primordial de las vías dopaminérgicas neuronales es el transporte del neurotransmisor dopamina desde unas regiones cerebrales a otras. Existen cuatro rutas dopaminérgicas principales: La vía mesolímbica, la mesocortical, la nigroestriatal y la tuberohipofisaria. (Figura 4). Cada una de estas vías está implicada en las diferentes funciones que desempeña este neurotransmisor en el sistema nervioso, y en las diferentes enfermedades asociadas a la alteración o desequilibrio de estas rutas neuronales. Las vías dopaminérgicas están implicadas en funciones vitales que incluyen el control del movimiento, el apetito, el afecto, la recompensa, el sueño, la atención, la memoria, y el aprendizaje.

Las neuronas de la **vía mesolímbica** van desde el tronco del encéfalo hasta el sistema límbico. El sistema límbico del cerebro está formado por un grupo de estructuras que dirigen las emociones y el comportamiento. El sistema límbico, en particular el hipocampo y la amígdala, están involucrados en la formación de la memoria a largo plazo. La vía mesolímbica se asocia con comportamientos relacionados con la motivación y las emociones, y también con la memoria y el aprendizaje. La motivación se puede definir como la fuerza que activa y orienta la actitud hacia un objetivo, y la dopamina estimula la perseverancia, la constancia y la voluntad. Estudios experimentales con roedores muestran, que un animal con unos niveles normales de dopamina se esfuerza para conseguir una recompensa más valiosa, aunque pueda acceder sin ningún esfuerzo a una menos valiosa, y esta acción requiere incrementar el trabajo para conseguirla. Pero cuando los niveles de dopamina son más bajos de lo normal, el animal no se esfuerza

por conseguir una recompensa mejor y hace lo que le resulta más fácil, desapareciendo la voluntad de incrementar su motivación (6). La vía mesolímbica se relaciona con distintos comportamientos patológicos como la adicción, y determinadas conductas sociales. Su alteración está implicada en el desarrollo de enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y la depresión.



La sustancia negra se localiza en el cerebro medio o mesencéfalo y la degeneración y muerte de las neuronas en esta región es la patología base en la enfermedad de Parkinson, que origina el déficit de dopamina en el núcleo estriado

Figura 1. Artículo publicado en Science en 1958 “On the Presence of 3-Hydroxytyramine in Brain” by Arvid Carlsson y cols

also possible that early crystallization of plagioclase grains causes them to be isolated from each other by later forming minerals such as quartz and potassium feldspar. Quartz, however, does not seem to affect the development of neighboring grains, and it also appears that no mineral affects the development of other mineral species (7).

JOHN J. W. ROBERTS
DAVID B. BOOR
Department of Geology,
Rice Institute, Houston, Texas

Note
1. This research was financed by the Harry Cannon Wain fund of the department of geology of Rice Institute. We thank John M. Whitfield for helping to assemble the collection studied.
13 November 1957

On the Presence of 3-Hydroxytyramine in Brain

The compound 3-hydroxytyramine has attracted interest as a probable intermediate in the biosynthesis of noradrenaline and adrenaline and also as a possible neurohumoral agent. It has been shown to occur in the urine (1), in the adrenals (2, 3), and in the heart (2) of sleep and in the splanchnic nerve of the ox (4). The study of this compound has been hampered by lack of sensitive and specific assay methods. Apart from bioassay techniques, only the fluorimetric ethylenediamine condensation method of Well-Maher and Bone (5) appears to be sufficiently sensitive for biological purposes. However, with this method the fluorescence spectra obtained from 3-hydroxytyramine and adrenaline are almost identical (6). In the fluorimetric method of Euler and Flodin (7), the fluorescence obtained from 3-hydroxytyramine is very weak and amounts to only a few percent of that obtained from noradrenaline or adrenaline.

Recently we observed, however, that if the pH of samples prepared essentially according to this method was adjusted to about 5 by means of acetic acid, a fairly strong fluorescence developed. Furthermore, the activation and fluorescence peaks (345 and 410 m μ , respectively, as read in an Aminco-Bowman spectrophotofluorimeter) were at much shorter wavelengths than those obtained from noradrenaline and adrenaline, so that these compounds did not interfere, even if they were present in comparably large amounts.

Using this technique in combination with ion-exchange chromatography (Dowex 50), we have started to investigate the 3-hydroxytyramine content of various tissues. We have thus found that 3-hydroxytyramine is present in rabbit

brain in an amount of about 0.4 μ g/g, which is roughly equal to the amount of noradrenaline in this tissue. This may indicate that the function of 3-hydroxytyramine is not merely that of a precursor. The following criteria argue for the identity of the apparent 3-hydroxytyramine in brain with authentic 3-hydroxytyramine: (1) identical activation and fluorescence peaks, (2) similar behavior on an ion-exchange column, and (3) identical R_f values on paper chromatography.

Like noradrenaline (8), 3-hydroxytyramine is made to disappear almost completely from brain by intravenous injection of reserpine (5 mg/kg). On the other hand, the injection of the precursor 3,4-dihydroxyphenylalanine (150 mg of the ox form per kilogram, intravenously) caused a very marked increase in the 3-hydroxytyramine content of the brain (to about 2 μ g/g in less than 1 hour). This was accompanied by central excitation (9). Both these phenomena were markedly enhanced by pretreatment with iproniazid (Marmilid). Simultaneous changes in the noradrenaline level of the brain were much less pronounced if present at all (10).

ARVID CARLSSON, MARGIT LINSQVIST,
TOR MAMMOSSON, BERTIL WÄLINDER
Department of Pharmacology,
University of Lund, Lund, Sweden

- References and Notes
1. P. Hitz, K. Oehler, G. Krawinkel, *Arch. exp. Path. Pharmacol. Neuro-Schweizer. Arch.* 208, 222 (1971); U. S. von Euler, U. Homborg, S. Hultner, *Skandin. J.* 49, 455 (1957).
2. M. Gindoff, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 26, 42 (1951).
3. D. M. Shephard and C. S. Wei, *J. Physiol. (Londn)* 126, 15 (1956).
4. H. J. Schramm, *Jahrb. exp. Pathol. Pharmacol. Neuro-Schweizer.* 227, 266 (1955).
5. H. Well-Maher and A. Bone, *Biochem. J.* 58, 211 (1952).
6. J. Kato, M. Imura, K. Ciper, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol. Neuro-Schweizer.* 228, 470 (1957).
7. U. S. von Euler and L. Flodin, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 35, 43 (1955).
8. A. Carlsson *et al.*, in S. Guastini and V. Ghetti, *Psychiatric Drugs* (Amsterdam, 1957).
9. A. Carlsson, M. Lindqvist, T. Magnusson, *Acta Physiol. Scand.* 100, 1300 (1957).
10. A detailed discussion of these results is in preparation.
14 November 1957

Upper Atmosphere Densities from Minitrack Observations on Sputnik I

The analysis of Minitrack (1) data on the first U.S.S.R. satellite, 1957 Alpha 2 (2) provides information on the density of the atmosphere (3) above the perigee altitude of 292 km. We find that the observed rate of change of period for Alpha 2 may be explained by a

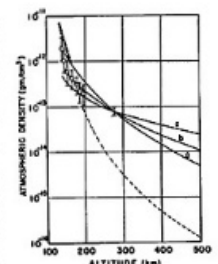


Fig. 1. Curves a, b, and c represent density distributions adjusted for simultaneous agreement with the rocket measurements and the ARDC data. The dashed curve is the ARDC model atmosphere.

model atmosphere which is in agreement with recently obtained data on air density and temperature at altitudes (4, 5) up to ~200 km and constitutes a reasonable extrapolation of these measurements to higher altitudes. With allowance for the estimated probable errors in the density at 200 km and for the uncertainty in the orbit elements and ballistic drag parameter of Alpha 2, the data still yield a relatively unambiguous determination of density up to 450 km.

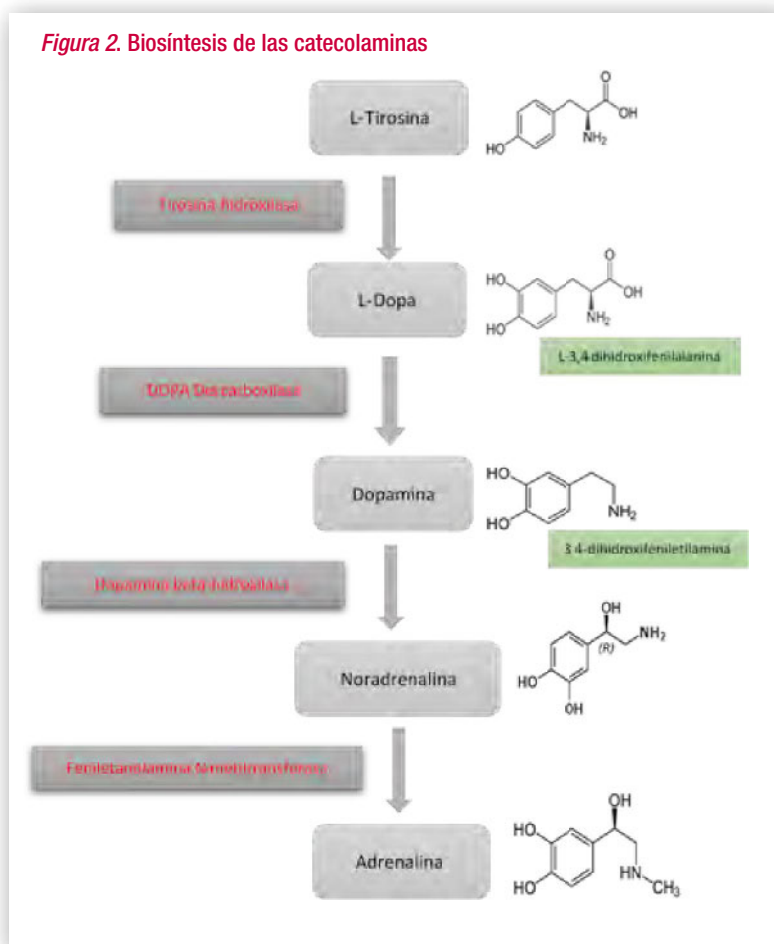
The determination of the density from the rate of change of the orbital period depends on the values of the ballistic drag parameter and the orbit constants of Alpha 2. The present calculations are based on a ballistic drag parameter of 89 ± 11 kg/m², derived from U.S.S.R. announcements of mass and area (6). The relevant orbit elements were deduced from Minitrack observations between 14 and 25 October, and their average values for that interval are as follows: perigee altitude = 292 ± 5 km; eccentricity = 0.047 ± 0.004; latitude of perigee = 319 ± 6°; equatorial inclination = 64.5° ± 0.3°; rate of change of period = 0.045 ± 0.003 min/day.

Our results are shown in Fig. 1. The solid lines represent three model atmospheres (a, b, and c) which agree with the rate of change of period of Alpha 2 and also fall within the limits of probable error in the rocket measurements of density up to 185 km. The data of Hornowitz and LaGow (4) are indicated by circles, and the data of Byram, Chubb, and Friedman (5) by a dotted line. The dashed curve is the atmosphere proposed by Minner and Ripley (7). The spread in the solid curves above 275 km indi-

En esta publicación cuantificaba la presencia de dopamina en el cerebro de conejos y auguraba su función como neurotransmisor (1)

El neurotransmisor dopamina y sus funciones en el sistema nervioso

Figura 2. Biosíntesis de las catecolaminas



Las neuronas dopaminérgicas de la **vía mesocortical** van desde el tronco del encéfalo hasta la corteza cerebral, exactamente el lóbulo frontal. Esta vía dopaminérgica es de las más importantes y está íntimamente relacionada con la vía mesolímbica. Participa en numerosas funciones cerebrales, fundamentalmente funciones cognitivas, como la memoria y la atención, también participa en la conducta social en los animales y en el hombre. Esta vía dopaminérgica está implicada en la fisiopatología de determinadas enfermedades como la esquizofrenia, la depresión, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el trastorno bipolar.

Las neuronas dopaminérgicas de la **vía nigroestriatal** van desde la sustancia negra hasta el núcleo estriado, áreas que están íntimamente relacionadas con la fisiopatología



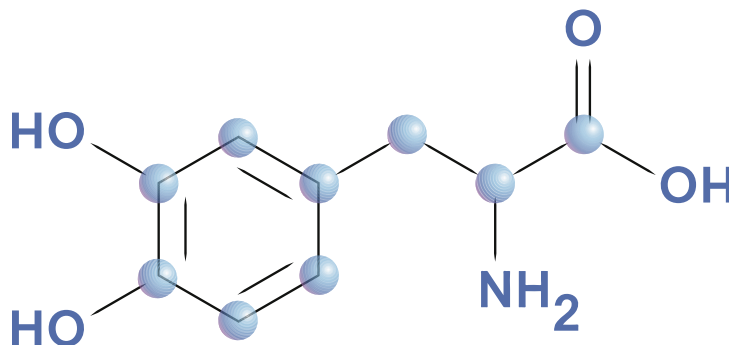
Pacientes que no se podían levantar, pacientes que no eran capaces de caminar; después del tratamiento con L-dopa realizan estas acciones con facilidad, incluso pueden saltar y correr

de la enfermedad de Parkinson. Esta ruta dopaminérgica se encarga del control motor y está relacionada con el sistema motor extrapiramidal. Este sistema cerebral se encarga de la producción de movimientos reflejos y de movimientos automáticos o espontáneos, que incluyen diversos aspectos del movimiento, como el mantenimiento de la postura y del tono muscular; la producción de movimientos emocionales, instintivos, defensivos, también de movimientos aprendidos y movimientos complejos.

Y por último, y no menos importante, la **vía dopaminérgica tuberoinfundibular** que va desde el núcleo arcuato hasta la hipófisis. El núcleo arcuato se localiza en el hipotálamo, área cerebral situada en el diencefalo que regula la liberación de hormonas desde la hipófisis, mediante la secreción de hormonas reguladoras. La vía tuberoinfundibular de la dopamina regula la secreción de la hormona prolactina, y la dopamina se considera un inhibidor de su secreción, y diversos estudios científicos indican que, además, interviene en la expresión de genes reguladores del eje dopamina-prolactina. Esta vía también participa en diversas funciones del sistema nervioso, esenciales para la vida, como el control de la temperatura corporal y los ritmos circadianos.

Los receptores dopaminérgicos

El neurotransmisor dopamina ejerce su acción mediante la unión a una familia de receptores D1 a D5, que pertenecen a una clase de receptores acoplados a proteínas G. Estos 5 receptores se clasifican en 2 familias principales, receptores del tipo D1 y del tipo D2. Los receptores tipo D1 están integrados por los receptores D1 y D5, y los tipo D2 son los receptores D2, D3 y D4. Los genes que codifican para cada uno de estos 5 receptores son: *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* y *DRD5*.



L-DOPA

Complemento Alimenticio

AtreMorine[®]

NUTRACÉUTICO

Un Mundo con

Normalidad de Movimientos

Referencias :

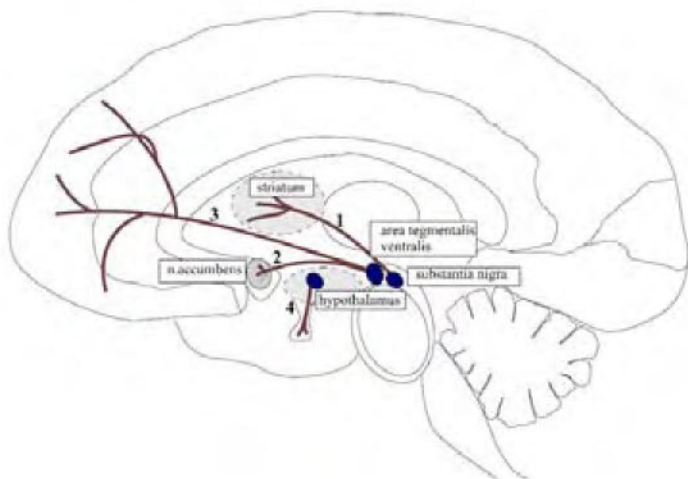
Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Alcaraz M, Nebriil L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine[®])-Induced Dopamine Response in Parkinson's Disease: Pharmacogenetics-Related Effects. Journal of Genomic Medicine and Pharmacogenomics 2016; 1(1):1-26.

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebriil L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine[®])-Induced Neurotransmitter and Hormonal Response in Parkinson's Disease. Journal of Exploratory Research in Pharmacology.2016; 1:1-12.



EuroEspes Biotecnología
Polígono Industrial de Bergondo,
Parroquia de Guísamo P-A6, Nave F.
15165 Bergondo, La Coruña. España.
info@ebiotec.com www.ebiotec.com

Figura 3. Vías dopaminérgicas en el cerebro



1. Vía nigroestriatal; 2. Vía mesolímbica; 3. Vía mesocortical; 4. Vía tuberohinfundibular. Fuente: Aurelija Jučaitė "Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions" (8).

El gen *DRD1* (Dopamine Receptor D1) codifica el receptor de dopamina D1, y está localizado en el cromosoma 5 (5q35.1). Los receptores de dopamina D1 son los más abundantes en el sistema nervioso central, regulan el crecimiento y el desarrollo neuronal, median algunas respuestas de comportamiento, y modulan eventos mediados por los receptores de dopamina D2. El gen *DRD2* (Dopamine Receptor D2) codifica el receptor de dopamina D2, y se localiza en el cromosoma 11 (11q23). Una mutación en este gen es causa de la enfermedad distonía mioclónica, que es un trastorno del movimiento caracterizado por la aparición de movimientos tipo sacudida (mioclónicos), totalmente involuntarios, que afectan al cuello, los brazos y el torso. Otras mutaciones de este gen están asociadas con el desarrollo de esquizofrenia. Los receptores de dopamina D2 están involucrados en la memoria y el aprendizaje, el control del movimiento, y en los mecanismos cerebrales de la motivación y el esfuerzo. El gen *DRD3* (Dopamine Receptor D3) codifica el gen de dopamina D3, y se localiza en el cromosoma 3 (3q13.3). Este receptor se



Ninguna otra droga tiene unos efectos comparables a los de la L-dopa

encuentra principalmente en áreas del sistema límbico cerebral, relacionado con las emociones, la cognición y la regulación hormonal. El gen *DRD4* (Dopamine Receptor D4) codifica el receptor de dopamina D4, y se localiza en el cromosoma 11 (11p15.5). Las mutaciones en este gen se han asociado con determinados perfiles de comportamiento, el trastorno por déficit

de atención e hiperactividad, y el trastorno de personalidad de búsqueda de la novedad. El gen *DRD5* (Dopamine Receptor D5) codifica el receptor de dopamina D5, y se localiza en el cromosoma 4 (4p16.1). Mutaciones en este gen se asocian con una enfermedad denominada blefaroespasm benigno, que consiste en la contracción involuntaria de los músculos del párpado; y también con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Los receptores dopaminérgicos son objetivo de la farmacología clínica, y numerosas enfermedades y trastorno, tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar, la depresión, el síndrome de piernas inquietas, hiperprolactinemia, todas ellas relacionadas con alteraciones de la dopamina, son tratadas con medicamentos que actúan sobre estos receptores modificando su funcionamiento (7).

El receptor dopaminérgico D1 se expresa en varias regiones cerebrales, fundamentalmente en las vías neuronales nigroestriada, mesolímbica y mesocortical. El receptor D5 se expresa en la corteza prefrontal, en la sustancia negra y en el hipotálamo, entre otras. El receptor D2 se encuentra en mayor abundancia en el núcleo estriado, en la sustancia negra, en la corteza cerebral, hipotálamo, hipocampo e hipófisis. El receptor D3 se expresa fundamentalmente en áreas límbicas y a un menor nivel en el núcleo estriado, sustancia negra y corteza cerebral. El receptor D4 es el que tiene un menor nivel de expresión, y se localiza fundamentalmente en la corteza frontal, la sustancia negra, el hipotálamo, entre otras.

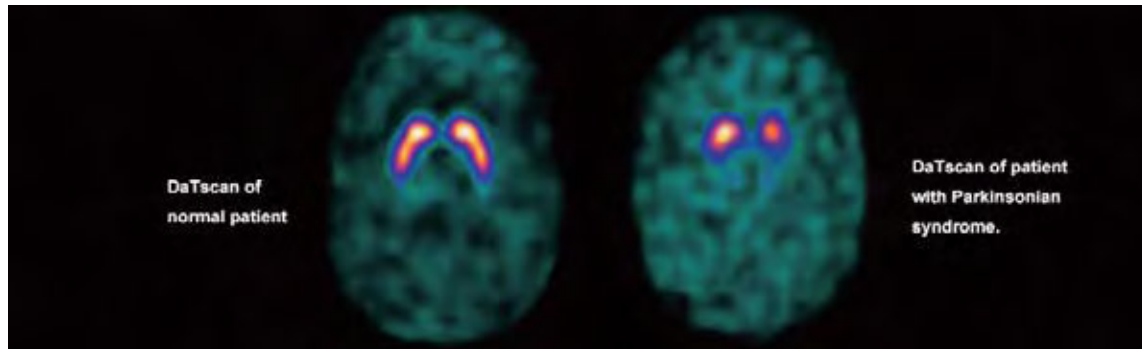
Las funciones que desempeña la dopamina en el sistema nervioso están mediadas por la unión a estos 5 receptores dopaminérgicos que se distribuyen en áreas cerebrales específicas para ejercer determinadas funciones. Los receptores más importantes o más estudiados desde el punto de vista funcional son los D1, D2 y D3. Estos 3 receptores están involucrados en el control de la actividad motora y por tanto del movimiento. Agonistas dopaminérgicos de los receptores D1, D2 y D3 se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y su indicación son los períodos iniciales de la enfermedad y en pacientes de inicio temprano, antes de los 65 años.

El receptor D3 parece estar relacionado con los mecanismos fisiológicos de la motivación, y como derivación, de las conductas adictivas. Existe evidencia de una relación entre la exposición a sustancias adictivas y alteraciones de los receptores D3, y a raíz de estos estudios, se ha postulado el uso clínico de los agonistas y antagonistas parciales D3 para el tratamiento de conductas adictivas.

Los neurolépticos o antipsicóticos son el tratamiento de base en enfermedades que cursan con síntomas psicóticos como las alucinaciones y delirios, basan su efectividad en el efecto que ejercen sobre el sistema dopaminérgico. Estos medicamentos actúan como antagonistas de los receptores D2, bloquean los receptores

dopaminérgicos para que la dopamina no pueda ejercer su acción. El principal problema de los neurolépticos son sus efectos secundarios, aunque ya existe un grupo de neurolépticos, denominados atípicos, que disminuyen algunos de los efectos adversos que conlleva el uso de los neurolépticos típicos. (Figura 4)

Figura 4. Imagen de DaTSCAN en un paciente normal (imagen de la izquierda) y un paciente con enfermedad de Parkinson (imagen de la derecha)



El radiofármaco DaTSCAN © (o ioflupano) se une a los transportadores de dopamina y por tanto una menor captación indica una degeneración dopaminérgica, característica de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos. Fuente: Kern Radiology Medical Group.

Conclusiones

El neurotransmisor dopamina interviene en funciones cerebrales básicas para la vida. Sus vías neuronales alcanzan zonas cerebrales relacionadas con actividades tan diferentes como el control del movimiento, la motivación, la conducta, la memoria y el aprendizaje. Su alteración está implicada en el origen de enfermedades como el Parkinson y la esquizofrenia. El desarrollo farmacológico de agonistas y antagonistas de receptores dopaminérgicos ha sido muy importante para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y de patologías psicóticas como la esquizofrenia.

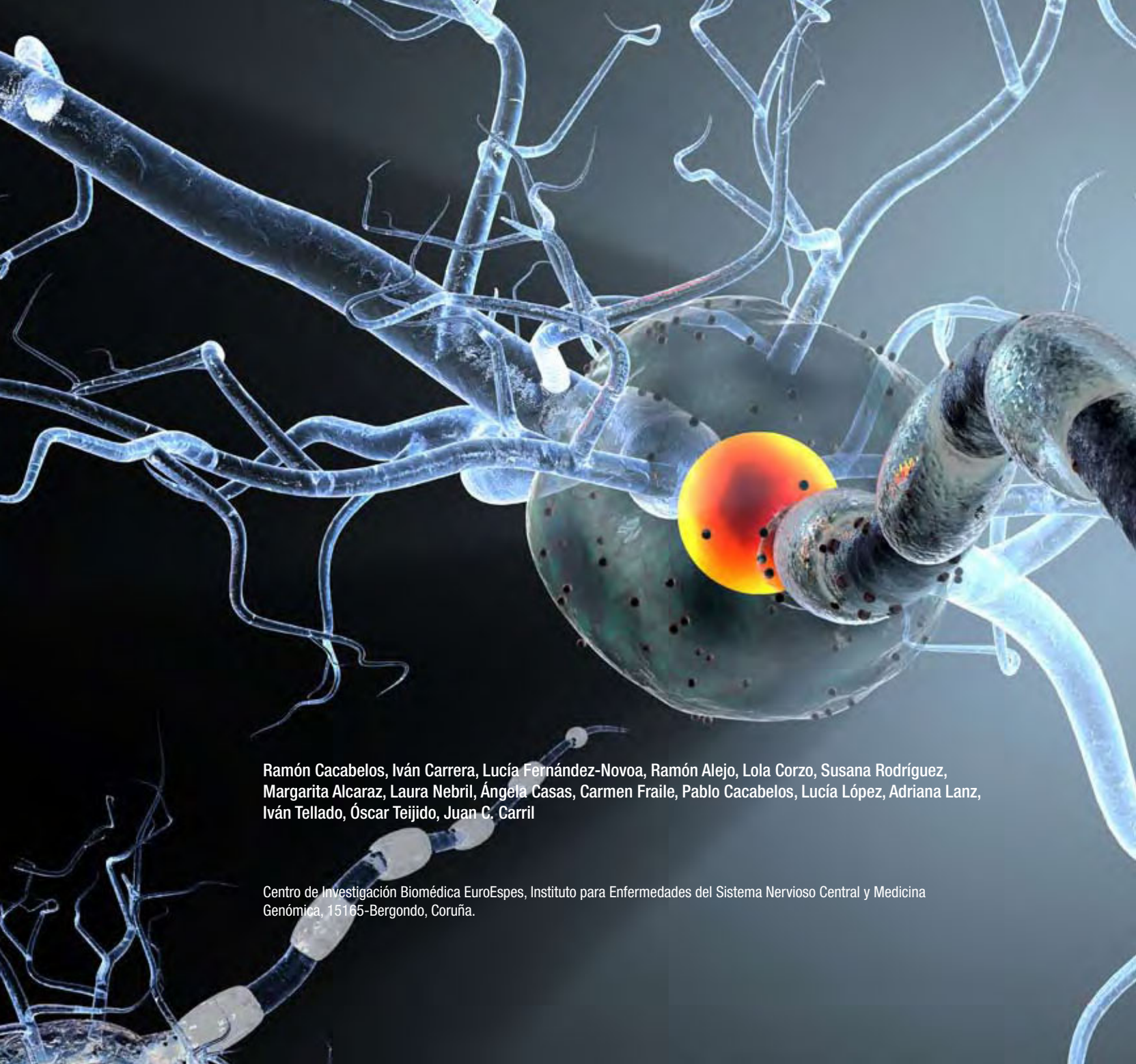
Desde aquellos años 50, cuando se reconoció la dopamina como un neurotransmisor, los avances en el conocimiento de sus funciones, de sus vías neuronales y de los receptores a los que se une para ejercer su acción, han sido y son cruciales para el establecimiento de nuevos paradigmas que impulsen el desarrollo de dianas terapéuticas en patologías relacionadas con la alteración del sistema dopaminérgico cerebral. ■



Lucía Fernández-Novoa
genetica@ebiotec.com

Referencias Bibliográficas:

1. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 1958; 28: 127(3296):471.
2. Bertler Å, Carlsson A, Rosengren E. A Method for the Fluorimetric Determination of Adrenaline and Noradrenaline in Tissues. *Acta Physiologica Scandinavica* 1958; 44: 273-292.
3. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews* 1959; 11(2):490-3.
4. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1961; 38:1236-9.
5. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 10(73):787-8.
6. Salamone JD, Mercè Correa M. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 2012; 76(3):470-85.
7. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63(1):182-217.



Ramón Cacabelos, Iván Carrera, Lucía Fernández-Novoa, Ramón Alejo, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Margarita Alcaraz, Laura Nebriil, Ángela Casas, Carmen Fraile, Pablo Cacabelos, Lucía López, Adriana Lanz, Iván Tellado, Óscar Tejjido, Juan C. Carril

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, 15165-Bergondo, Coruña.

Abstract

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante en la actualidad, por detrás de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de EP aumenta con la edad, pasando de 41 casos por 100.000 en la cuarta década de la vida a más de 1.900 casos por 100.000 en personas mayores de 80 años. La EP es un trastorno del movimiento que se caracteriza por la presencia de temblor,

rigidez y bradicinesia. Estos síntomas aparecen décadas después de que se haya iniciado el proceso de muerte neuronal progresiva que afecta preferentemente a las neuronas dopaminérgicas de los ganglios de la base, especialmente en las rutas nigroestriales que se organizan en la parte compacta de la sustancia negra. Entre los potenciales factores de riesgo que pueden contribuir al daño de las neuronas dopaminérgicas se contemplan diversas sustancias tóxicas medio-



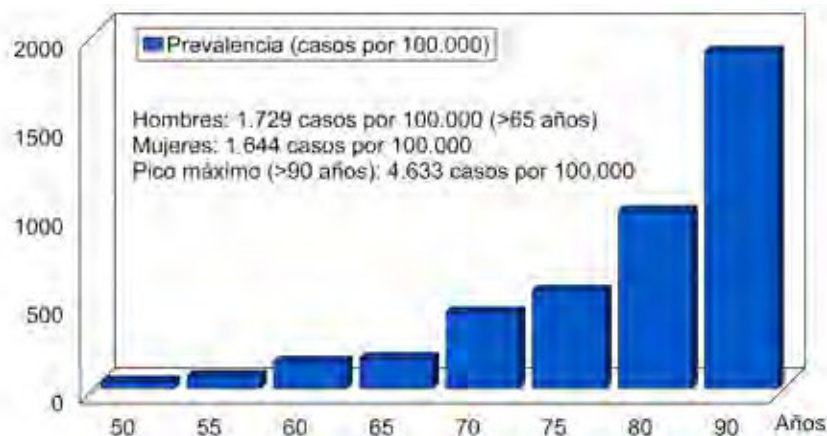
Enfermedad de Parkinson

Nuevas soluciones para viejos problemas

ambientales, fármacos, pesticidas, microlesiones traumáticas, microinfartos cerebrales, y diversos defectos genéticos. Los mecanismos patogénicos asociados a factores ambientales, genéticos y epigenéticos que conducen al daño neuronal inducen cambios conformacionales y depósitos anómalos de proteínas por disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma, junto con alteraciones mitocondriales que contribuyen a alterar los mecanismos reguladores del estrés oxidativo y la formación de radicales libres.

El tratamiento clásico de la EP es con L-DOPA, un precursor de la síntesis de dopamina. Otros tratamientos sintomáticos convencionales son los agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina), los inhibidores de monoamino oxidasa (IMAOs) (selegilina, rasagilina), y los inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT) (entacapone, tolcapone). La administración crónica de los antiparkinsonianos convencionales suele >

Figura 1. Prevalencia edad-dependiente de la enfermedad de Parkinson



generar complicaciones adicionales, como el fenómeno “wearing-off”, con alteraciones discrínicas, así como otros trastornos psicomotrices y disfunciones autonómicas.

Los objetivos prioritarios de la comunidad científica para combatir la EP son: (i) búsqueda de biomarcadores fiables que permitan identificar el riesgo de padecer EP y poder implementar programas profilácticos con capacidad preventiva; (ii) optimizar el efecto terapéutico de los fármacos disponibles mediante la personalización del tratamiento farmacológico con estrategias farmacogenéticas que permitan mejorar la eficacia y reducir la toxicidad; y (iii) desarrollar nuevos medicamentos y/o bioproductos capaces de proteger a las neuronas dopaminérgicas frente al proceso de muerte prematura al que están abocadas en la EP.

“

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante en la actualidad

Introducción

Desde 1915 se han publicado en la literatura internacional más de 85.000 trabajos sobre la enfermedad de Parkinson (EP) y trastornos del movimiento relacionados. Esta entidad clínica, descrita en 1817 por James Parkinson (1755-1824) como “Parálisis Agitante”, en su famoso ensayo (*Assay on the Shaking Palsy*), se ha convertido en la actualidad en la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante en la especie humana, por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Con una prevalencia que oscila entre 35,8 casos por 100.000 y 12.500 casos por 100.000, y una incidencia anual de 1,5 a 346 casos por 100.000 en diferentes países¹⁻³, la EP se está con-

virtiéndose en un serio problema de salud asociado a la edad^{4,5}. Datos obtenidos de diversos meta-análisis internacionales revelan un incremento progresivo de EP con la edad (41 por 100.000 en el rango de edad de 40-49 años; 107 en 50-59 años; 173 en 55-64 años; 428 en 60-69 años; 425 en 65-74 años; 1.087 en 70-79 años; y 1.903 casos por 100.000 en el colectivo mayor de 80 años) (Fig. 1). La EP también presenta una distribución geográfica peculiar, con una prevalencia de 1.601 casos por 100.000 en América del Norte, Europa y Australia, y una prevalencia de 646 casos por 100.000 en Asia⁶. La EP es más prevalente en hombres

(1.729 por 100.000, en mayores de 65 años) que en mujeres (1.644 por 100.000), con un pico de prevalencia máxima en personas mayores de 90 años (4.633 casos por 100.000), y una prevalencia media de 1.680 casos por 100.000 en mayores de 65 años⁷. Las tasas de prevalencia e incidencia hombres/mujeres aumentan un 0,05 y 0,14, respectivamente, cada 10 años. La incidencia es similar en hombres y mujeres por debajo de los 50 años (M/F ratio <1,2) y es 1,6 veces superior en hombres por encima de los 80 años⁸. Adicionalmente, la EP coexiste con demencia en un 25% de los casos y con depresión en más del 30% de los casos, con diferencias por países⁷.

El diagnóstico de EP se basa principalmente en la clínica, caracterizada por temblor, rigidez, bradicinesia y la idiosincrasia postural y deambulatoria de los pacientes con Parkinson. Sin embargo, un buen diagnóstico de EP debe basarse en un protocolo que incluya: (i) anamnesis, exploración y examen clínico neuropsiquiátrico, (ii) análisis de sangre y orina, (iii) evaluación psicométrica, (iv) pruebas radiológicas de neuroimagen estática y funcional (Fig. 2), (v) pruebas de función cerebral y cerebrovascular, (vi) pruebas genéticas, y (vii) perfil farmacogenético.

Aunque las causas primarias y los mecanismos patogénicos moleculares de EP, responsables de la neurodegeneración dopaminérgica, todavía son enigmáticos, avances recientes en medicina genómica (genómica estructural y funcional, epigenética, transcriptómica, proteómica, metabólica, farmacogenómica) están permitiendo empezar a entender con mayor claridad los complejos procesos que conducen a la alteración del sistema dopaminérgico nigroestriatal y consecuente muerte neuronal prematura, prototípica de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson⁹⁻¹⁴.

Desde una perspectiva terapéutica, la introducción de la L-DOPA en los años sesenta del pasado siglo representó una auténtica revolución en el tratamiento de la EP. A día de hoy, la L-DOPA sigue siendo el tratamiento sintomático más eficaz para trastornos parkinsonianos¹⁵ (Fig. 3). Sin embargo, la administración crónica de L-DOPA y los otros agentes anti-parkinsonianos de uso común en la actualidad, causan efectos secundarios severos en diferido que complican la vida de los pacientes con EP, contribuyen a aumentar la discapacidad y afectan a funciones sistémicas vitales. Esto preocupa a la comunidad científica y ya se han puesto en marcha en los últimos tiempos nuevos programas de investigación para buscar medicamentos capaces de proteger a las neuronas dopaminérgicas y que, a su vez, estén libres de complicaciones psicomotrices, bioquímicas, hormonales, neuropsiquiátricas, cardiovasculares y neurovegetativas, como las que genera la administración continuada de L-DOPA y antiparkinsonianos convencionales¹⁶⁻¹⁸.

Entre los temas que merecen especial consideración para mejorar nuestro entendimiento sobre la EP y optimizar las estrategias terapéuticas presentes y futuras cabría contemplar los siguientes: (i) identificar los factores de riesgo ambiental responsables de la neurotoxicidad asociada a EP; (ii) caracterizar biomarcadores fiables que nos permitan identificar a la población a riesgo para intervenir profilácticamente; (iii) implementar programas preventivos; (iv) optimizar los recursos terapéuticos disponibles;

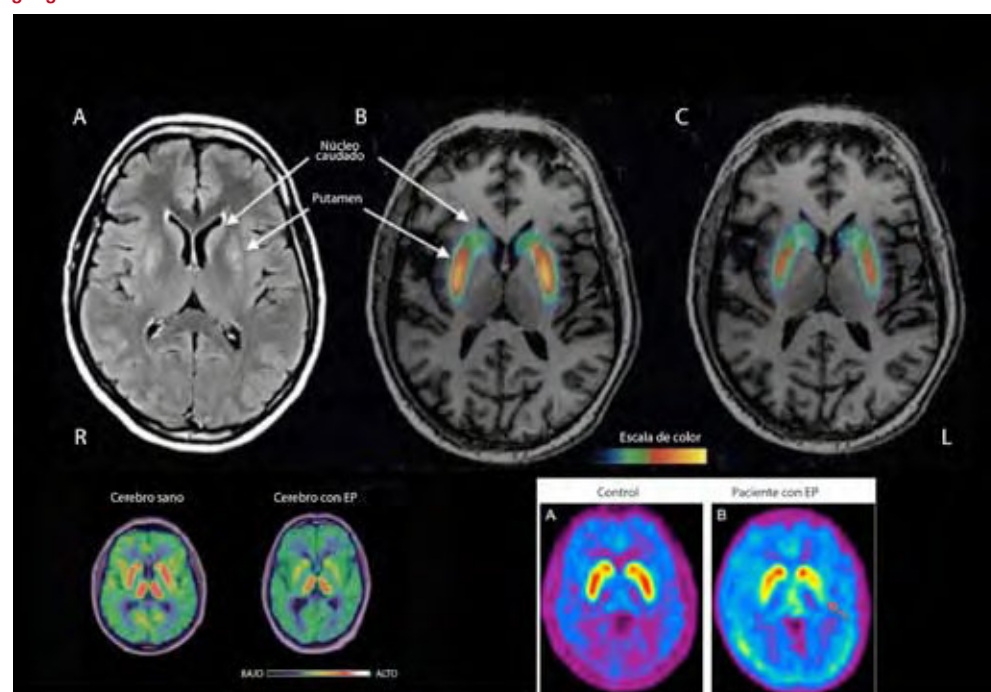


(v) desarrollar nuevos productos con actividad neuroprotectora para interferir el proceso de muerte neuronal prematura, carentes de efectos secundarios agudos y/o crónicos; y (vi) incorpo-



El diagnóstico de EP se basa principalmente en la clínica, caracterizada por temblor, rigidez, bradicinesia y la idiosincrasia postural y deambulatoria de los pacientes con Parkinson

Figura. 2. Neuroimagen estática y funcional de enfermedad de Parkinson, con afectación de los ganglios de la base



rar procedimientos farmacogenéticos eficaces para la personalización del tratamiento, lo cual permitiría seleccionar fármaco y dosis en función del perfil metabolizador de cada paciente, con lo cual se mejoraría la seguridad y la eficacia de los medicamentos antiparkinsonianos¹⁶⁻¹⁹.

Mecanismos patogénicos

Es altamente probable, igual que ocurre con otras enfermedades neurodegenerativas, que la confluencia de factores de vulnerabilidad genómica, con cambios epigenéticos, y factores ambientales, sea la principal causa del impacto creciente que hoy tiene la EP en nuestra sociedad. Existen claras evidencias en favor de que el proceso neurodegenerativo responsable de la EP se inicia décadas antes de que aparezcan los



A día de hoy, la L-DOPA sigue siendo el tratamiento sintomático más eficaz para trastornos parkinsonianos

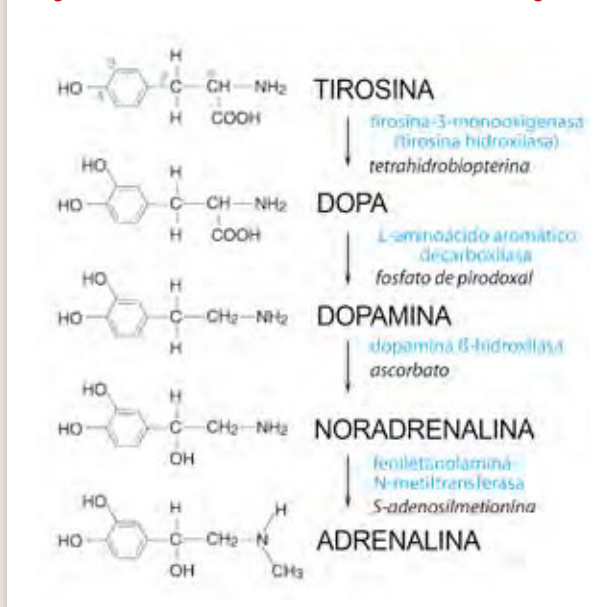
síntomas de la enfermedad¹⁹; de tal manera que cuando debuta el deterioro motor de la EP ya han muerto miles de millones de neuronas dopaminérgicas, cuya neuro-regeneración es hoy por hoy imposible. Por ello, los tratamientos del futuro deben orientarse tanto a proteger a las neuronas dopaminérgicas, para que no mueran, como a mitigar el componente psicomotor que acompaña a la neurodegeneración dopaminérgica. El impacto de diversos factores de riesgo patogénico (toxinas, fármacos, pesticidas, micro-

traumas, microinfartos selectivos, defectos genómicos) determina la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra de los ganglios de la base donde se organiza la ruta dopaminérgica nigroestriatal que regula el movimiento (Fig. 4). El proceso neurodegenerativo que se inicia en estas neuronas dopaminérgicas, que exhiben los cuerpos de Lewy (Fig. 5), se expande posteriormente y de forma gradual a otras estructuras cerebrales y a otros sistemas de neurotransmisión central y periférica^{20,21}. La EP es una α -sinucleinopatía con cuerpos de Lewy que se depositan en neuronas de los ganglios de la base. Los fenómenos descriptivos que a día de hoy explican en parte este fenotipo neuropatológico son: (i) defectos genómicos en diversos genes que se distribuyen a lo largo del genoma humano; (ii) cambios epigenéticos (metilación del ADN, alteraciones cromatínicas, disfunción de microRNAs) que alteran la expresión de genes específicos; (iii) factores tóxicos exógenos; (iv) procesos oxidativos que potencian la formación de radicales libres y fracaso de los sistemas anti-oxidativos; (v) reacciones neuroinmunes y neuroinflamatorias endógenas o reactivas que dañan a las neuronas dopaminérgicas; (vi) condiciones de isquemia focal e hipoxia neuronal; y (vii) disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma, incapaz de procesar adecuadamente proteínas cuyos cambios conformacionales las convierten en elementos de neurotoxicidad endógena (Figs. 6-8). Evidencias recientes también indican que la EP podría tener un componente priónico²². Alteraciones teloméricas, con disfunción replicativa de los cromosomas, también podrían contribuir a la patogenia edad-dependiente de la EP²³.

Factores Genómicos

Más de medio millar de genes podrían estar afectados en la EP; de los cuales, unos 15 loci (*PARK1-15*) y una serie de genes distribuidos a través del genoma humano (*α -synuclein*, *leucine-rich repeat kinase 2*, *parkin*, *PTEN-induced putative kinase 1*, *DJ-1*, *ATP13A2*) parecen ser patogénicos y potencialmente causales de formas heredables de EP²⁴. La genética del Parkinson se asocia a mutaciones en los genes *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *PARK7* y *LRRK2*, mientras que otros loci (e.g. *LRRK2*, *MAPT*, *SCA1*, *SCA2*, *spatacsin*, *POLG1*, *GBA*) parecen ser más elementos de susceptibilidad o vulnerabilidad genética, asociados a formas aparentemente esporádicas de EP, cuyo componente familiar es innegable, a pesar de su supuesta esporadicidad²⁵⁻²⁹. Todos estos genes se encuentran bajo la influencia de la maquinaria epigenética que regula su expresión en diferentes tejidos, pudiendo contribuir a la neurodegeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra^{25,26,30-35}.

Figura. 3. Ruta biosintética del sistema catecolaminérgico



Un reciente estudio en California²¹ estableció patrones poblacionales de alta susceptibilidad a pesticidas basándose en el perfil genómico de las personas, con especial énfasis en genes responsables del metabolismo de pesticidas (*PONI*), genes transportadores que regulan el paso de agentes xenobióticos a través de la barrera hematoencefálica (*ABCB1*), genes transportadores de dopamina (*DAT/SLC6A3*) o reguladores de su metabolismo (*ALDH2*), genes que influyen la función oxidativa/nitrosativa mitocondrial (*NOS1*), inhibidores del proteasoma (*SKPI*), o reguladores de función inmune (*HLA-DR*).

La enfermedad de Gaucher (EG), causada por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA1*), representa un factor de riesgo adicional para EP. Mutaciones en el gen *GBA1* aumentan unas 20-30 veces el riesgo de EP y, de hecho, un 7-10% de casos de EP presentan mutaciones en el *GBA1*. El tipo de Parkinson causado por mutaciones *GBA1* es idéntico al que se ve en el Parkinson idiopático, excepto en que aparece antes y tiene un importante componente de deterioro cognitivo³⁶. La neuropatología de la EP-*GBA1* también es idéntica a la del Parkinson idiopático, con pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, presencia de cuerpos de Lewy y neuritas distróficas ricas en α -sinucleína. El acúmulo de α -sinucleína, la disfunción mitocondrial, el deterioro autofágico y el estrés oxidativo contribuyen al desarrollo y progresión de la EP-*GBA1*. Las mutaciones en la glucocerebrosidasa 1 (*GBA1*) afectan el funcionamiento del retículo endoplásmico, los lisosomas y las mitocondrias; y los cambios conformacionales de esta enzima reflejan un fallo en el sistema ubiquitina-proteasoma³⁷. Adicionalmente, mutaciones heterocigotas en el gen *GBA1* alteran al enzima lisosomal que convierte la glucosil-ceramida en ceramida, con el consiguiente incremento del riesgo para desarrollar EP³⁸.

Las mutaciones en el gen *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) causan formas hereditarias de EP; y variantes alrededor de este gen actúan como factores de riesgo para EP. Igual que en los casos esporádicos de EP, los casos ligados a *LRRK2* muestran un inicio tardío, con abundante presencia de cuerpos de Lewy intraneuronales³⁹. Los defectos en el metabolismo de la ceramida están presentes en la EP. Estudios de lipidómica han encontrado alteraciones en la composición de esfingolípidos en el cerebro de ratones transgénicos *Lrrk2*^{-/-}; y los niveles de ceramida están comúnmente altos en los ratones *Lrrk2*^{-/-}, lo cual repercute sobre la *GBA1* [38].

Otro gen con cierta relevancia en la EP es el *DYRK1A* (*dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A*), cuyo producto influye en la

fosforilación de α -sinucleína. El genotipo TT en el SNP rs8126696 del gen *DYRK1A* se asocia a EP en la población china⁴⁰.



Alteraciones teloméricas, con disfunción replicativa de los cromosomas, también podrían contribuir a la patogenia edad-dependiente de la EP

Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo desempeña un papel patogénico central en la EP. Las ROS (*Reactive Oxygen Species*) actúan a través de reacciones químicas sobre dianas atómicas para generar modificaciones oxidativas covalentes, conocidas como radicales libres. En condiciones normales, las células disponen de sistemas anti-oxidativos eficientes; pero cuando estos fallan o la producción de radicales es excesivo, las reacciones oxidativas dañan al aparato celular, tanto a nivel citoplasmático como nuclear, alterando la expresión génica y el metabolismo celular, lo cual provoca fenómenos de apoptosis o necrosis celular. Las modificaciones oxidativas de iones, aminoácidos, aminas y ácidos nucleicos afectan la función de múltiples macromoléculas. El proceso oxidativo altera la estabilidad del ADN y el ARN, aumenta las mutaciones en el ADN mitocondrial, disturba el metabolismo proteico, aumentando la agregación de α -sinucleína y parkina, disocia el proteasoma, y altera la síntesis y metabolismo de la dopamina, acelerando el proceso de muerte neuronal en la EP^{41,42}.

Figura. 4. Ruta dopaminérgica nigroestriatal involucrada en la patogenia de la enfermedad de Parkinson

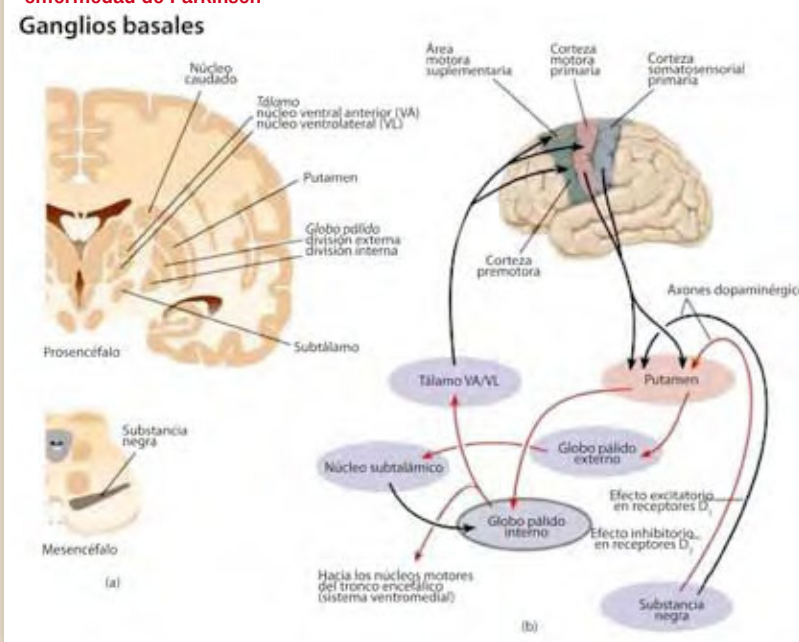
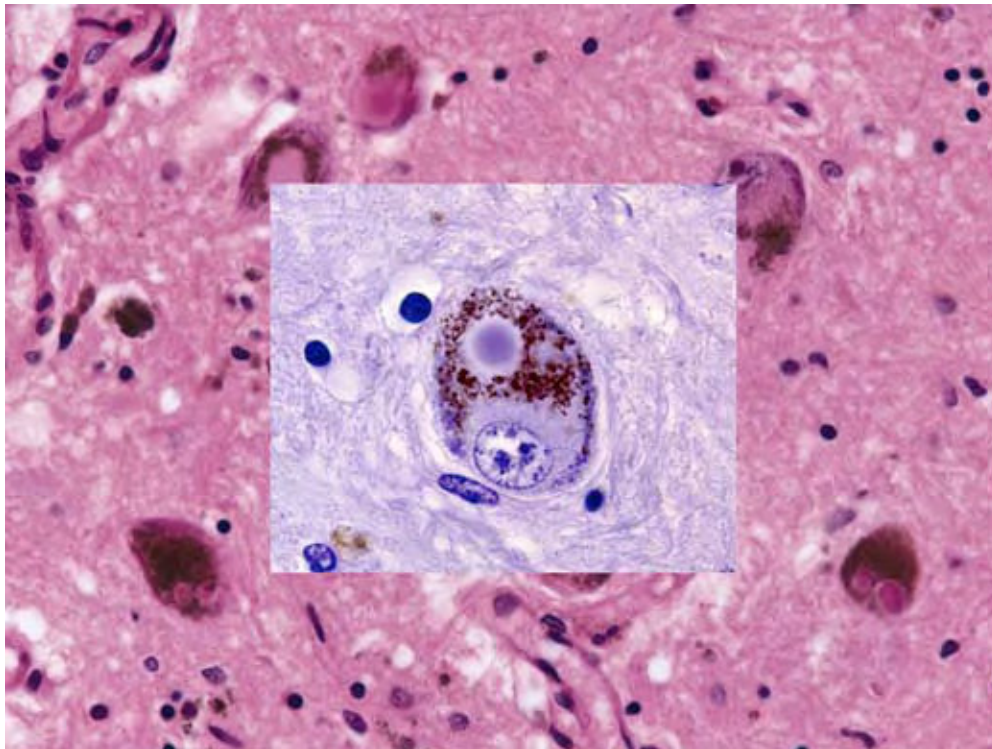


Figura. 5. Microfotografía de la sustancia nigra con cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson



Proteasoma

Las neuronas derivadas de células madre pluri-potenciales de EP (PD-iPSCs) muestran una acumulación anómala de α -sinucleína y deterioro del proteasoma y de los sistemas antioxidantes. Determinados factores ambientales, como el inhibidor proteasómico MG132 o el H_2O_2 causan muerte celular, mientras que el potenciador proteasómico bezamil y el compuesto anti-oxidante genipin rescatan a estas neuronas susceptibles⁴³.

La “teoría proteasómica del Parkinson” se basa en el hecho de que variantes poligénicas de diversos genes asociados a EP codifican proteínas esenciales en la maquinaria del sistema proteasoma. El gen de la α -sinucleína codifica a una proteína que tiende a adquirir formas anómalas que se convierten en el principal constituyente de los cuerpos de Lewy, elemento patognomónico de la EP. Mutaciones puntuales en el gen de la α -sinucleína causan formas raras de EP familiar. La duplicación o multiplicación del gen nativo de α -sinucleína también causa formas de Parkinson, lo que indica que la sola presencia excesiva de α -sinucleína es suficiente para causar la enfermedad. Varios SNPs en este gen aumentan el riesgo de EP. Un reciente estudio genómico ha identificado un nuevo SNP (rs356182) en el gen *SNCA* que modula el riesgo de Parkinson en las poblaciones caucásica y china⁴⁴.

Altos niveles de estrés oxidativo/nitrosativo se asocian a la neurotoxicidad de α -sinucleína. La fosforilación de α -sinucleína en el aminoácido serina-129 (S129) modula el aclaramiento autofágico de inclusiones intracelulares y abunda en los cuerpos de Lewy. Residuos vecinos de tirosina (Y125, Y133, Y136) son lugares de fosforilación y nitratación. El residuo Y133 es necesario para proteger la fosforilación de S129 y el aclaramiento proteasómico. La nitratación de tirosina contribuye a la citotoxicidad y agregación de α -sinucleína⁴⁵.

La parkina es una ubiquitin-ligasa multifuncional encargada de proteger a las neuronas.

Mutaciones en el gen de parkina con la consecuente alteración en la síntesis y procesamiento de esta enzima son causa principal de EP familiar. La parkina desempeña una función esencial en el sistema de control de calidad de la síntesis de proteínas y regula la homeostasis mitocondrial y las señales que activan los mecanismos antioxidantes. Como E2-ubiquitin ligasa, la parkina se asocia al sistema ubiquitina-proteasoma, la máquina más poderosa de degradación proteica intracelular. La parkina también ejerce de regulador de la autofagia mitocondrial (mitofagia). Mutaciones en el gen *PINK1* (*PTEN-induced putative kinase 1*) causan EP familiar de aparición precoz. PINK1 se acumula en la membrana externa de las mitocondrias dañadas para reclutar parkina y promover la mitofagia. La BNIP3 (*BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3*), una proteína mitocondrial BH3, interacciona con PINK1 para promover la acumulación de PINK1 en la membrana externa mitocondrial y facilitar el reclutamiento de parkina y la mitofagia mediada por PINK1-Parkina. La expresión de BNIP3 inducida por condiciones de hipoxia aumenta la expresión de PINK1 y la mitofagia. BNIP3 desempeña una función esencial en la regulación de PINK1 en la membrana mitocondrial y en el proceso de mitofagia mediada por PINK1-Parkina en condiciones fisiológicas⁴⁶. Adicionalmente, la neurodegeneración en pacientes parkinsonianos portadores

POTENCIE SUS DEFENSAS NATURALES



DefenVid[®]

NUTRACÉUTICO

LA SALUD QUE VIENE DEL MAR

No contiene conservantes, gluten ni lactosa

DefenVid[®]

Es un nutracéutico compuesto por Juritrofin[®] (E-JUR-94013[®]), un extracto lipoproteico obtenido mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de la especie *T. trachurus*. Diversos estudios preclínicos demuestran que Juritrofin[®] regula los mecanismos de defensa y la respuesta inmunológica frente a procesos infecciosos o desarreglos del sistema inmune.

Referencias:

- Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002; 24:573-8.
- Int Immunopharmacol 2005; 5:253-62.
- IPA Osaka. International Psychogeriatrics 2007; 19 (Suppl 1):416.

 euroesper
BIOTECNOLOGÍA

www.ebiotec.com

de mutaciones en el gen *PARK2* resulta de un desequilibrio oxidativo mitocondrial con daño irreparable de macromoléculas e inductor de apoptosis⁴⁷.



La parkina es una ubiquitin-ligasa multifuncional encargada de proteger a las neuronas. Mutaciones en el gen de parkina con la consecuente alteración en la síntesis y procesamiento de esta enzima son causa principal de EP familiar

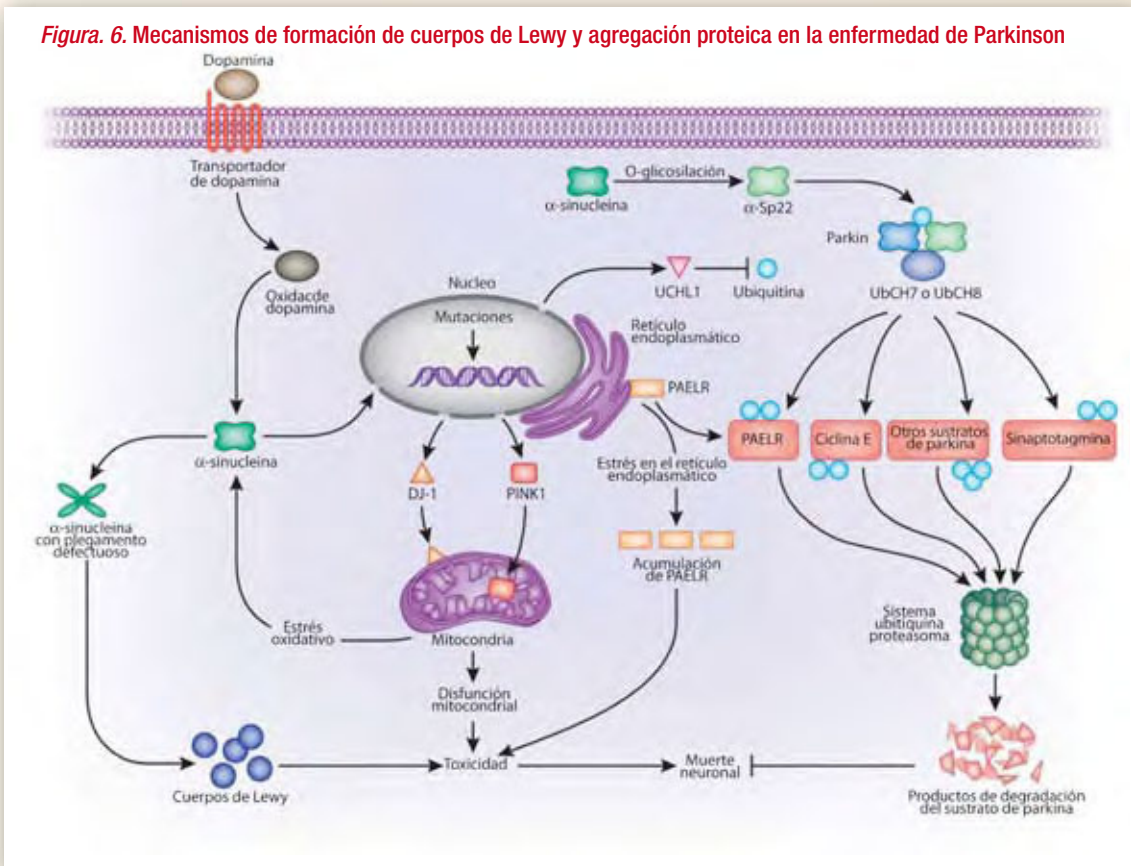
Las mutaciones en los genes *FBXO7* (*F-box protein 7*) y *PARK*, que codifican proteínas del sistema ubiquitina-proteasoma, causan degeneración dopaminérgica selectiva en la EP. La parkina es una HECT/RING ligasa híbrida que recibe físicamente a la ubiquitina en su centro catalítico y la transfiere a sus sustratos, mientras que la proteína *FBXO7* es una proteína adaptadora en el complejo ubiquitin ligasa 3 Skp-Cullin-F-box (SCF) SCF (*FBXO7*) para reconocer los sustratos y mediar su ubiquitinización por la SCF (*FBXO7*) E3 ligasa. La parkina se recluta para reparar daños mitocondriales y el estrés celular promueve la translocación mitocondrial de *FBXO7*. En la EP, *FBXO7* recluta parkina en mi-

tocondrias dañadas y facilita su agregación⁴⁸. Algunas mutaciones en *FBXO7* se localizan en dominios funcionales de tal manera que deficiencias en la actividad ubiquitin ligasa SCF^{*Fbxo7*/PARK15} están mecánicamente vinculadas a la EP de aparición precoz. *Fbxo7* regula negativamente la actividad *Gsk3β* y ubiquitina Tomm20, reflejando un efecto estabilizador⁴⁹.

Mutaciones en el gen *DJ-1* causan formas familiares de EP. La proteína DJ-1 ejerce una función antioxidante para proteger a las células frente a agresiones oxidativas. DJ-1 se transforma en formas diméricas y poliméricas que interaccionan con el sistema proteasoma 20S⁵⁰. *UCHL1* es otro componente del sistema proteasómico cuyas mutaciones se asocian a formas familiares de EP.

Existen importantes puntos de conexión entre el sistema HLA de clase II, involucrados en la respuesta inmune y en la degradación de proteínas en enfermedades neurodegenerativas, y el sistema proteasoma. Diversos antígenos del sistema de histocompatibilidad (MHC) de clase I, relacionados con la infiltración de células T, se encuentran aumentados en la sustancia negra cerebral de pacientes parkinsonianos. El *MCH-I* también se expresa en neuronas noradrenérgicas susceptibles a ataques citotóxicos, por lo que se interpreta que el MCH-I participa en los mecanismos patogénicos de la EP. Los genes *PSMB* y *TAP* se localizan en la proximidad

Figura. 6. Mecanismos de formación de cuerpos de Lewy y agregación proteica en la enfermedad de Parkinson



de la región HLA-II. El gen *PSMB9* codifica las subunidades proteicas $\beta 1i$ (*low molecular weight protein 2*) y $\beta 2i$ (*low molecular weight protein 7*) del inmunoproteasoma y reemplaza a subunidades proteasómicas del sistema ubiquitina-proteasoma como “subunidades inmunes”. Ambos genes participan en la degradación de α -sinucleína a través del inmunoproteasoma en la EP^{51,52}.

Disfunción mitocondrial

Algunos autores sugieren que el papel de parkina-PINK1 en el fenómeno de mitofagia estimula la resurrección de la “teoría mitocondrial” de la EP^{46,51}. La disfunción mitocondrial juega un papel fundamental tanto en las formas esporádicas como en las familiares de EP. Esta disfunción mitocondrial está causada por múltiples mecanismos: defectos bioenergéticos, mutaciones en el ADN mitocondrial, mutaciones en el ADN nuclear vinculadas a la función mitocondrial, y cambios en la dinámica mitocondrial tales como fusión y fisión, tamaño, morfología, tráfico y transporte, movimientos mitocondriales, fallos de transcripción, y presencia de proteínas mutantes implicadas en la EP⁵¹.

Otros Factores

Otros estudios indican que la α -sinucleína podría comportarse como una proteína priónica y que la EP podría ser una variante de enfermedad

priónica²². La α -sinucleína puede ser transferida de células afectadas a células sanas, donde sufre una transformación conformacional que sirve de plantilla para la agregación anómala de la α -sinucleína nativa, alterando la función neuronal e induciendo neurodegeneración sinucleinopática en modelos experimentales²².

Tratamientos

Los tratamientos clásicos de la EP incluyen farmacoterapia, estimulación cerebral profunda y fisioterapia⁵³. Los tratamientos farmacológicos convencionales, orientados a mitigar la sintomatología motora, están representados por la L-DOPA, los agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina), los agentes inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (selegilina, rasagilina), y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (entacapone, tolcapone)¹¹ (Tabla 1). Una de las complicaciones más relevantes del tratamiento crónico con L-DOPA y otros agentes dopaminérgicos es el fenómeno “wearing-off”^{54,55}, caracterizado por fluctuaciones motoras y discinesia^{15,56}. Para obviar este problema se han desarrollado estrategias complementarias con agentes dopaminérgicos y no-dopaminérgicos.

Figura 7. Mutaciones genéticas y mecanismos patogénicos en el proceso de neurodegeneración asociado a enfermedad de Parkinson

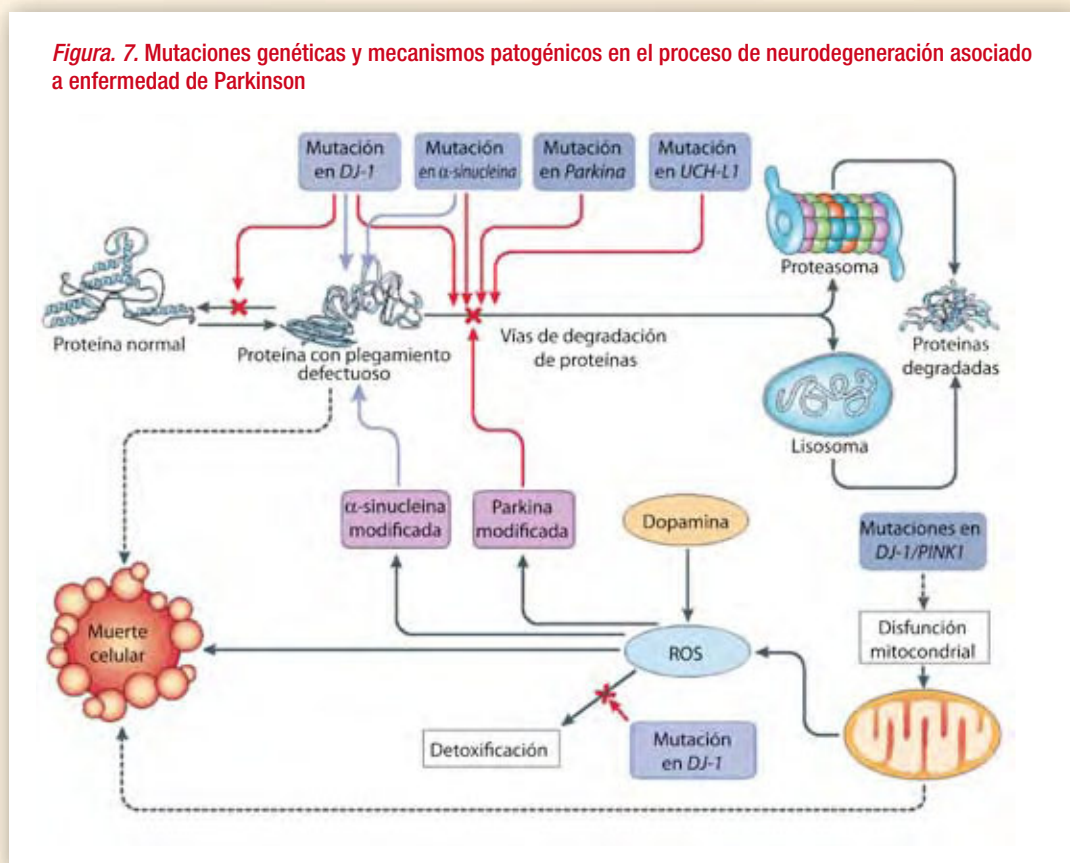
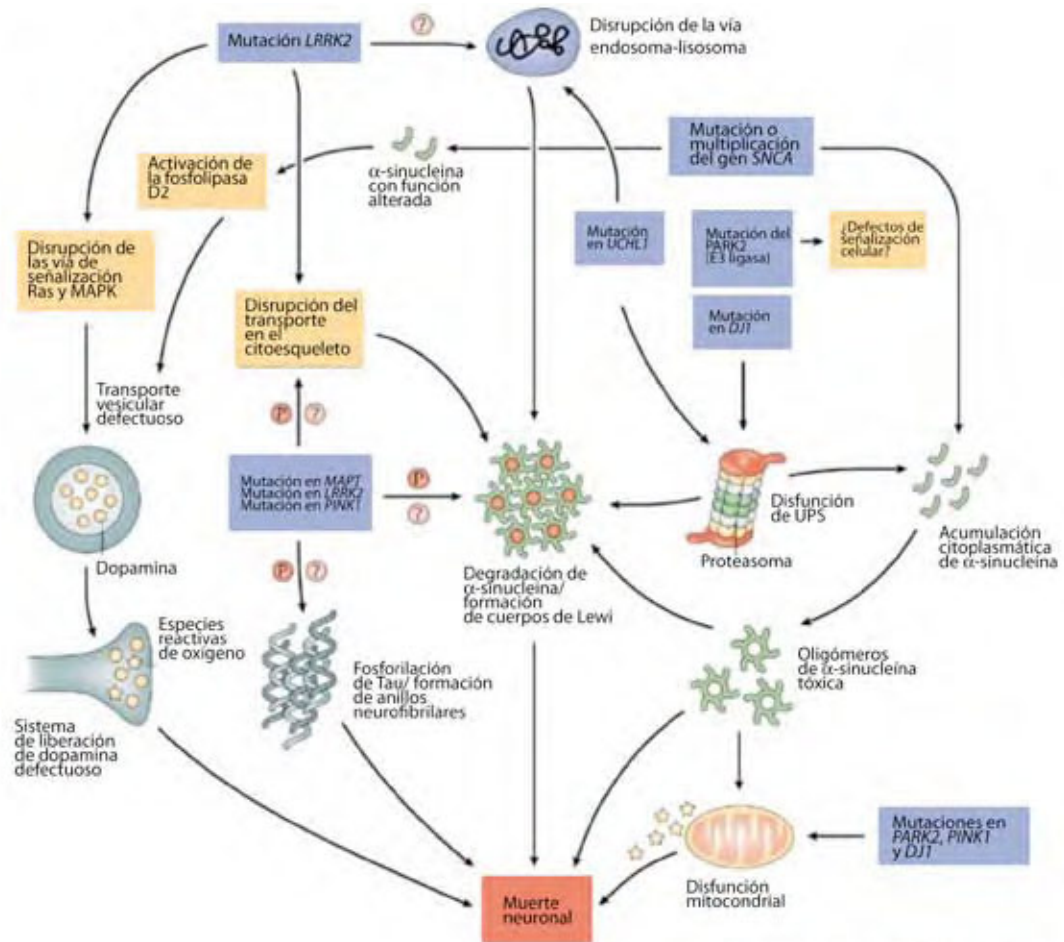


Figura. 8. Componente multifactorial de muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

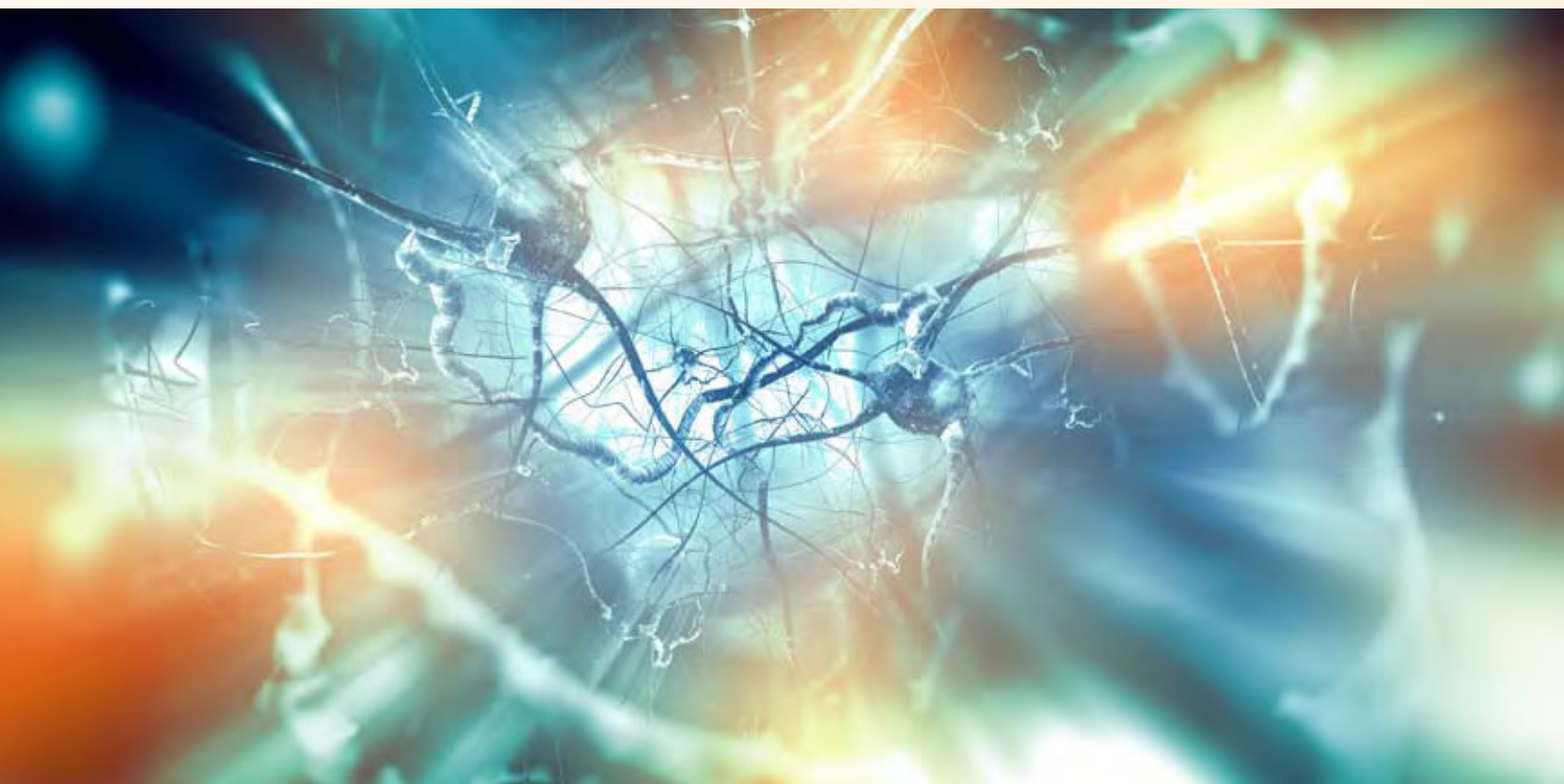
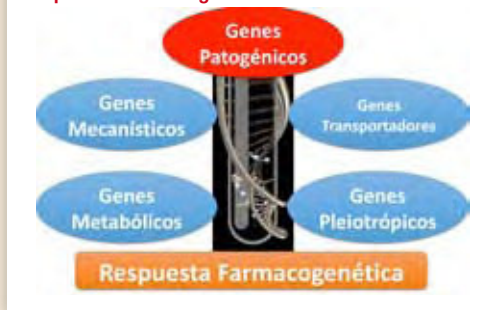


Figura. 9. Cluster de genes involucrados en la respuesta farmacogenética



gicos, como nuevas formulaciones de L-DOPA, inhibidores COMT (opicapone), agonistas dopaminérgicos, antagonistas adenosínicos A2A (istradefilina, preladenant, tozadenant), antagonistas glutamatérgicos (NMDA, N-methyl-d-aspartate), agentes serotoninérgicos (eltoprazine), y moduladores de receptor mGluR5 del glutamato (mavoglurant); sin embargo, ninguno de estos agentes ha demostrado ser suficientemente eficaz^{57,58}. La polifarmacia con antidepresivos, antipsicóticos, agentes urológicos, analgésicos, antihistamínicos e inhibidores de acetilcolinesterasa contribuyen al desarrollo de complicaciones, interacciones farmacéuticas indeseables y cuadros anticolinérgicos⁵⁹. A todo ello hay que añadir complicaciones gastrointestinales (estreñimiento, sialorrea, disfagia, dificultades masticatorias)⁶⁰, problemas cardiovasculares⁶¹, alteraciones neuroendocrinas y trastornos psiquiátricos asociados al consumo crónico de antiparkinsonianos convencionales^{9,60}. Una complicación adicional es el síndrome de Pisa⁶². Una mala costumbre en el manejo de síntomas psicóticos en pacientes parkinsonianos es la administración de neurolépticos atípicos (como la quetiapina), que contribuyen a agravar los síntomas motores, por su efecto antidopaminérgico, y a aumentar los efectos secundarios intrínsecos a los propios agentes antipsicóticos.

Farmacogenómica

El perfil farmacogenómico de cada persona es responsable de la variabilidad en la respuesta a fármacos en un 60-90%, especialmente en lo que a seguridad y eficacia se refiere. Los genes que participan en la respuesta farmacogenética son de diversa naturaleza: (i) genes patogénicos asociados a la enfermedad; (ii) genes mecanísticos, relacionados con el mecanismo de acción del fármaco; (iii) genes metabólicos, especialmente los que codifican enzimas metabolizadoras de fase I y fase II; (iv) genes codificantes de proteínas transportadoras; y (v) genes pleiotrópicos^{10,11} (Fig. 9; Tabla 1). Todos estos genes también es-

tán sometidos a regulación epigenética^{13,14}. Un buen número de estudios demuestran que la respuesta farmacológica en pacientes parkinsonianos es genotipo-dependiente, rigiéndose por patrones farmacogenéticos^{9,63-66} (Tabla 1). En el caso particular de la L-DOPA, los genes patogénicos *ANKK1*, *BDNF*, *LRRK2* y *PARK2* influyen en la respuesta terapéutica. Los genes mecanísticos *CCK*, *CCKAR*, *CCKBR*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *HCRT*, *HOMER1*, *LMO3*, y *OPRM1* afectan la seguridad y eficacia de L-DOPA. La L-DOPA es sustrato de las enzimas que codifican 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 a través de la barrera hematoencefálica.

Figura. 10. Efecto neuroprotector de Atremorine sobre neuronas dopaminérgicas en un modelo animal de enfermedad de Parkinson (adaptado de I.Carrera et al., Ref. 74)

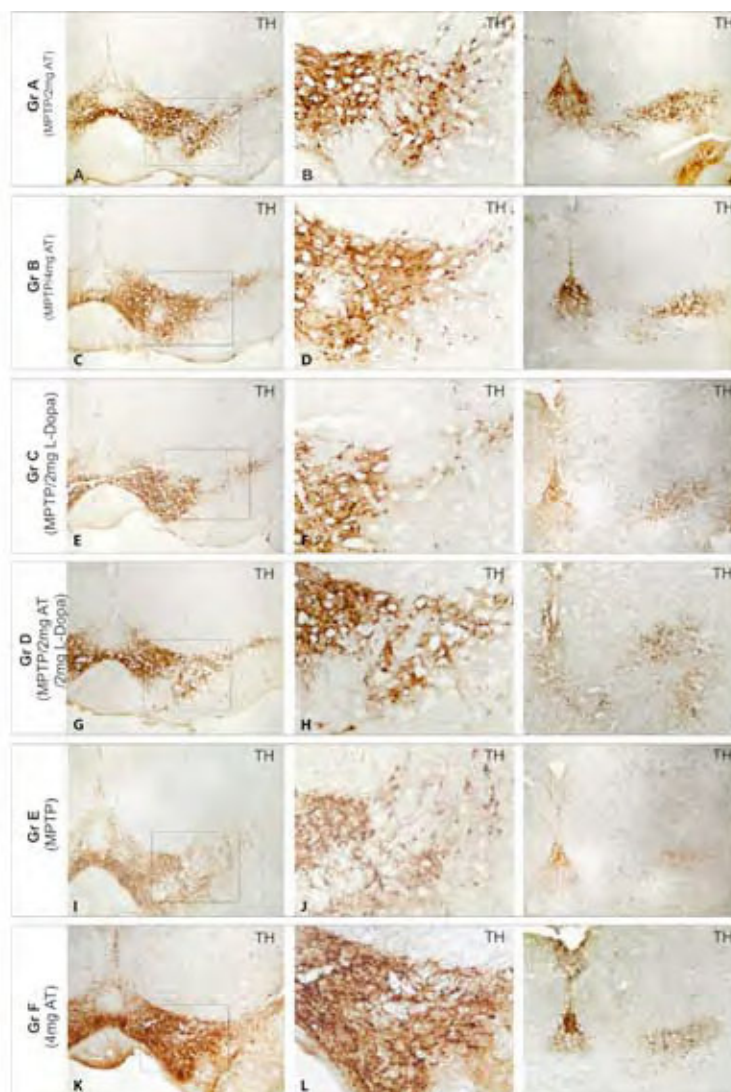
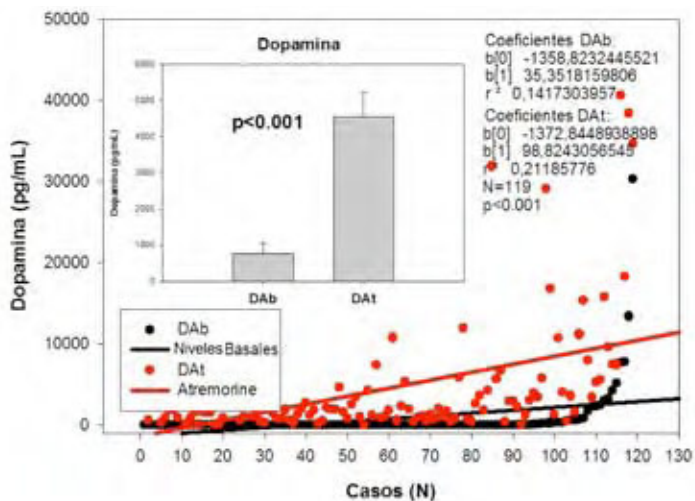
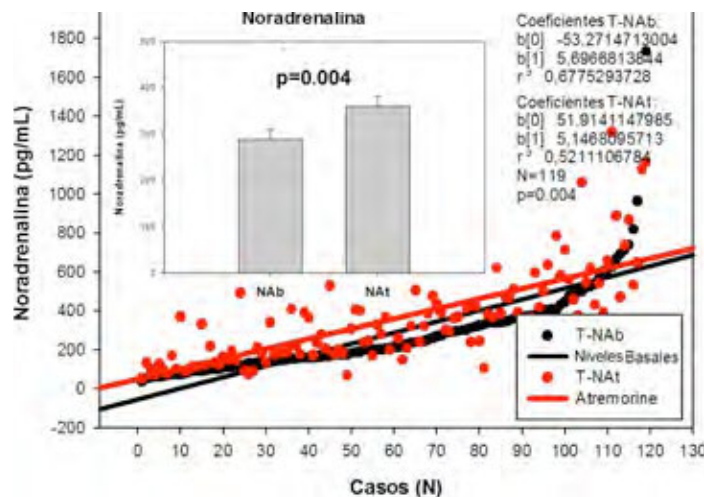


Figura. 11. Efecto de Atremorine sobre los niveles de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson (adaptado de R. Cacabelos et al., Ref. 77)



DAb: niveles de Dopamina basal; DAT: niveles de Dopamina una hora después del tratamiento con Atremorine.

Figura. 12. Efecto de Atremorine sobre los niveles de noradrenalina en pacientes con enfermedad de Parkinson (adaptado de R. Cacabelos et al., Ref. 77)



T-NAb: niveles de Noradrenalina basales en pacientes crónicamente tratados con fármacos antiparkinsonianos; T-Nat: niveles de Noradrenalina en pacientes crónicamente tratados con fármacos antiparkinsonianos, una hora después del tratamiento con Atremorine.

ca; y los genes pleiotrópicos *ACE*, *ACHE* y *APOE* también influyen sobre la eficacia y la toxicidad de L-DOPA [9] (Tabla 1). Variantes polimórficas de los genes *ADORA2A* y *HOMER1* se asocian a casos de discinesia inducida por L-DOPA y a la aparición de síntomas psicóticos tras tratamiento crónico con L-DOPA^{67,68}. Un haplotipo integrado por los polimorfismos -141CIns/Del, rs2283265, rs1076560, C957T, TaqIA y rs2734849 en la región en la que asientan los genes *DRD2/ANKK1* también se asocia a efectos adversos de L-DOPA⁶⁹. *SLC6A3* también es un modificador genético de la respuesta terapéutica a L-DOPA⁷⁰. Otros genes que influyen los efectos terapéuticos de L-DOPA y otros agentes anti-parkinsonianos son el *MDRI-C1236T*⁷¹, el transportador de dopamina *DAT/SLC6A3* y el *VMAT2/SLC18A2* (*vesicular monoamine transporter 2*)⁷². Todos estos ejemplos apoyan la conveniencia de un tratamiento personalizado en la EP para mejorar eficacia y reducir efectos adversos⁹ (Tabla 1).



Estudios preclínicos demuestran que Atremorine es un potente agente neuroprotector

Nuevas estrategias terapéuticas

Los efectos insatisfactorios de los fármacos anti-parkinsonianos convencionales han propulsado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas^{72,73}. Se ha reactivado el uso de sustancias naturales y bioproductos derivados (i.e., *Vicia faba*,

Mucuna pruriens, *Siegesbeckia pubescens*, *Sophora flavescens*, *Carthamus tinctorius*, *Curcuma longa*, *Huperzia selago*, *Diphysastrum complanatum*, Centella asiatica, Sulforafán, Oleuropein, Resveratrol y otros polifenoles, flavonoides, ginsenosidos y cafeína). Alguno de los nuevos productos desarrollados muestra efectos neuroprotectores selectivos sobre neuronas dopaminérgicas, junto con efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y neurotróficos. Un ejemplo prototípico de esta naturaleza es E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®), un compuesto biofarmacéutico novel obtenido mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de componentes estructurales de la planta de *Vicia faba L.*, para la prevención y tratamiento de la EP^{74,77}. Estudios preclínicos demuestran que Atremorine es un potente agente neuroprotector en modelos animales de EP^{74,76} (Fig. 10). Los estudios clínicos indican que Atremorine es un poderoso potenciador de dopamina (Fig. 11) y noradrenalina (Fig. 12) en pacientes parkinsonianos^{76,77}. Atremorine es una buena opción para minimizar el fenómeno “wearing-off”, prolongando el efecto de los antiparkinsonianos convencionales a bajas dosis, y, sobre todo, para proteger a las neuronas dopaminérgicas frente al proceso de muerte prematura. El poderoso efecto prodopaminérgico de Atremorine, con un incremento de dopamina de unas 200-300 veces sobre niveles basales, también está regulado por factores farmacogenéticos, de tal manera que su respuesta terapéutica depende del perfil farmacogenético de cada paciente⁷⁶ (Figs. 13,14).

NEW APPENDIXES
Very useful in medicine and research

EuroPharmaGenics

www.europharmagenics.com

The Pharmacogenomics database

*The digitalization,
in interactive website format,
of the first World Guide for Drug Use
and Pharmacogenomics (WGP GX)*



enables detailed knowledge of the pharmacogenetics of over 1,400 drugs commonly prescribed worldwide
facilitates personalized drug use for physicians and health professionals
defines the relationship existing between the genetics of diseases and the level of pharmacogenetic intervention

EPG
EuroPharmaGenics

 **eurospes**
PUBLISHING

Figura 13. Respuesta farmacogenética de dopamina a Atremorine asociada a genotipos CYP2D6 y CYP2C19 en pacientes con enfermedad de Parkinson (adaptado de R. Cacabelos et al., Ref. 76)

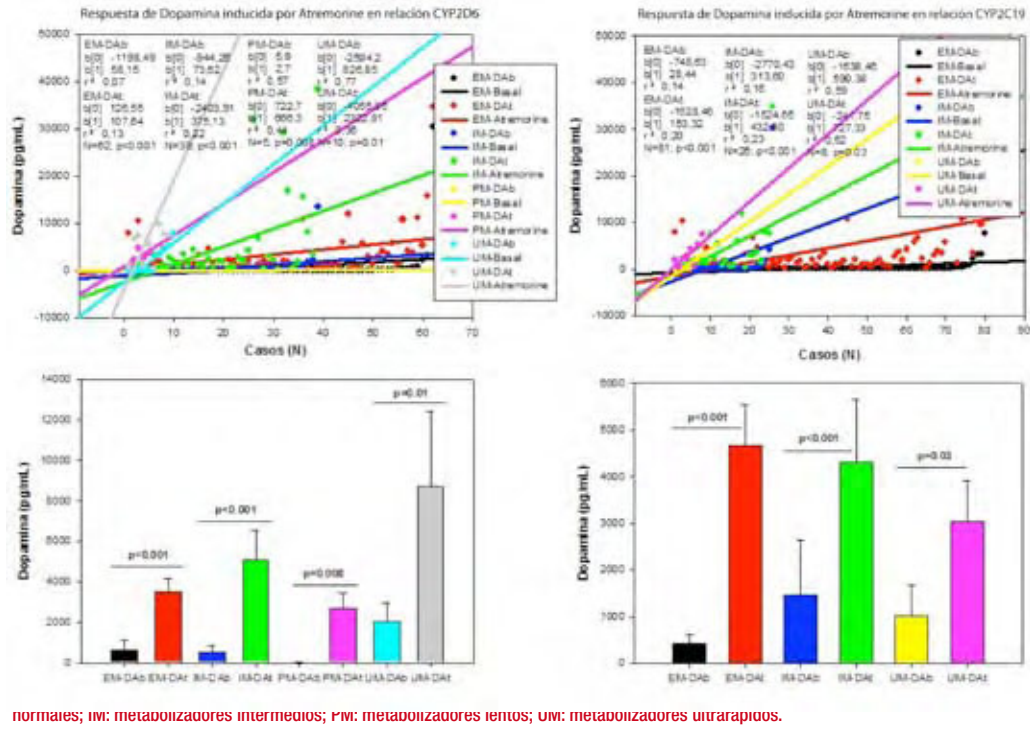
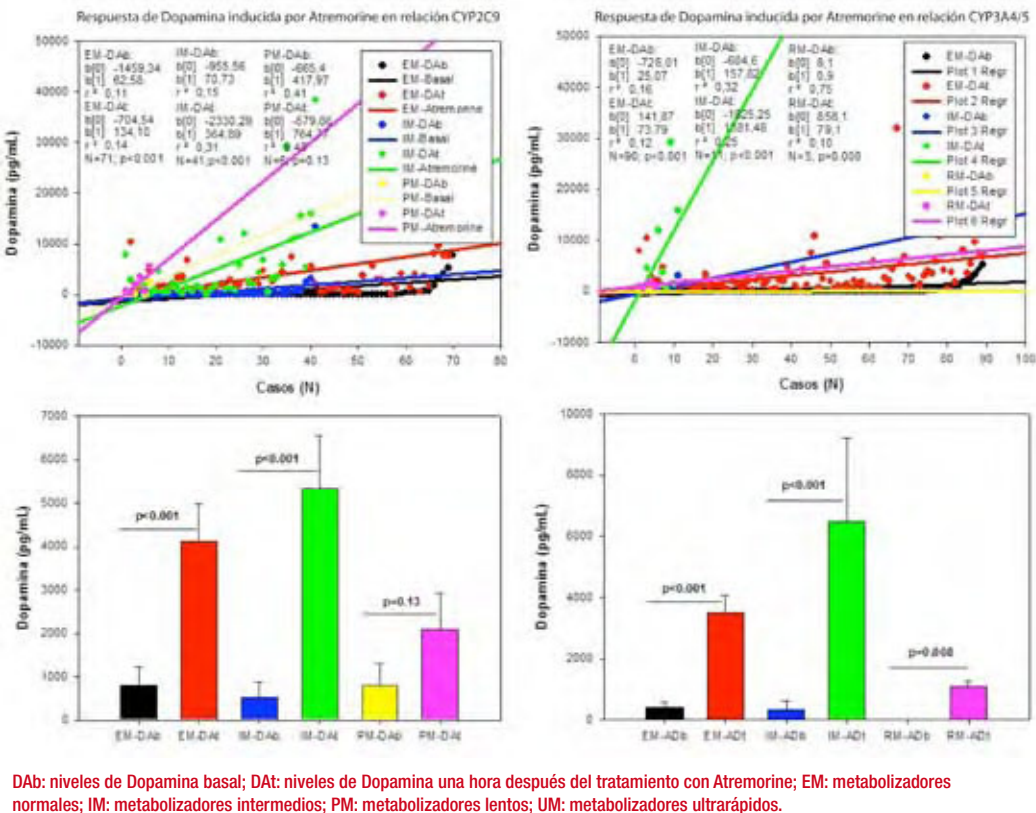


Figura 14. Respuesta farmacogenética de dopamina a Atremorine asociada a genotipos CYP2C9 y CYP3A4/5 en pacientes con enfermedad de Parkinson (adaptado de R. Cacabelos et al., Ref. 76)



Consideraciones adicionales

Puesto que los pacientes con EP están condenados al uso crónico de agentes antiparkinsonianos, no libres de efectos secundarios (ocasionalmente severos), se hace pertinente el plantear una serie de consideraciones adicionales a tener en cuenta para optimizar el manejo clínico de estos pacientes: (i) es altamente probable que la administración crónica de antiparkinsonianos sobre-estime diferentes sistemas de neurotransmisión, especialmente los sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos, con importante repercusión sobre la función hormonal y la eficiencia cardiovascular; (ii) puesto que la disfunción dopaminérgica cerebral y la muerte neuronal preceden en décadas al inicio de los síntomas de EP, parece urgente la búsqueda de biomarcadores fiables que permitan identificar precozmente a la población de riesgo; (iii) el incremento gradual de las tasas de prevalencia e incidencia a lo largo de los últimos 50 años sugiere que existen factores tóxicos medioam-

bientales que requieren ser identificados para neutralizar su efecto o la exposición de los pacientes a esos elementos contaminantes/tóxicos; (iv) la identificación de tóxicos ambientales y la identificación precoz de la población de riesgo debe impulsar la implementación de programas preventivos que permitan reducir la prevalencia e incidencia de EP en nuestra sociedad; (v) los nuevos fármacos que se desarrollen en el futuro deben estar más orientados a la neuroprotección dopaminérgica que a mitigar síntomas motores, pues el trastorno del movimiento es una consecuencia de la muerte neuronal y el tratamiento del síntoma motor no protege a las neuronas; y (vi) puesto que la respuesta terapéutica a L-DOPA, antiparkinsonianos convencionales y productos biofarmacéuticos noveles depende del perfil farmacogenético de cada paciente, debería hacerse imperativa la instauración de tratamientos personalizados basados en principios de farmacogenómica, con lo que mejoraríamos el efecto terapéutico de los fármacos disponibles y reduciríamos efectos adversos^{16,76}.



Ramón Cacabelos

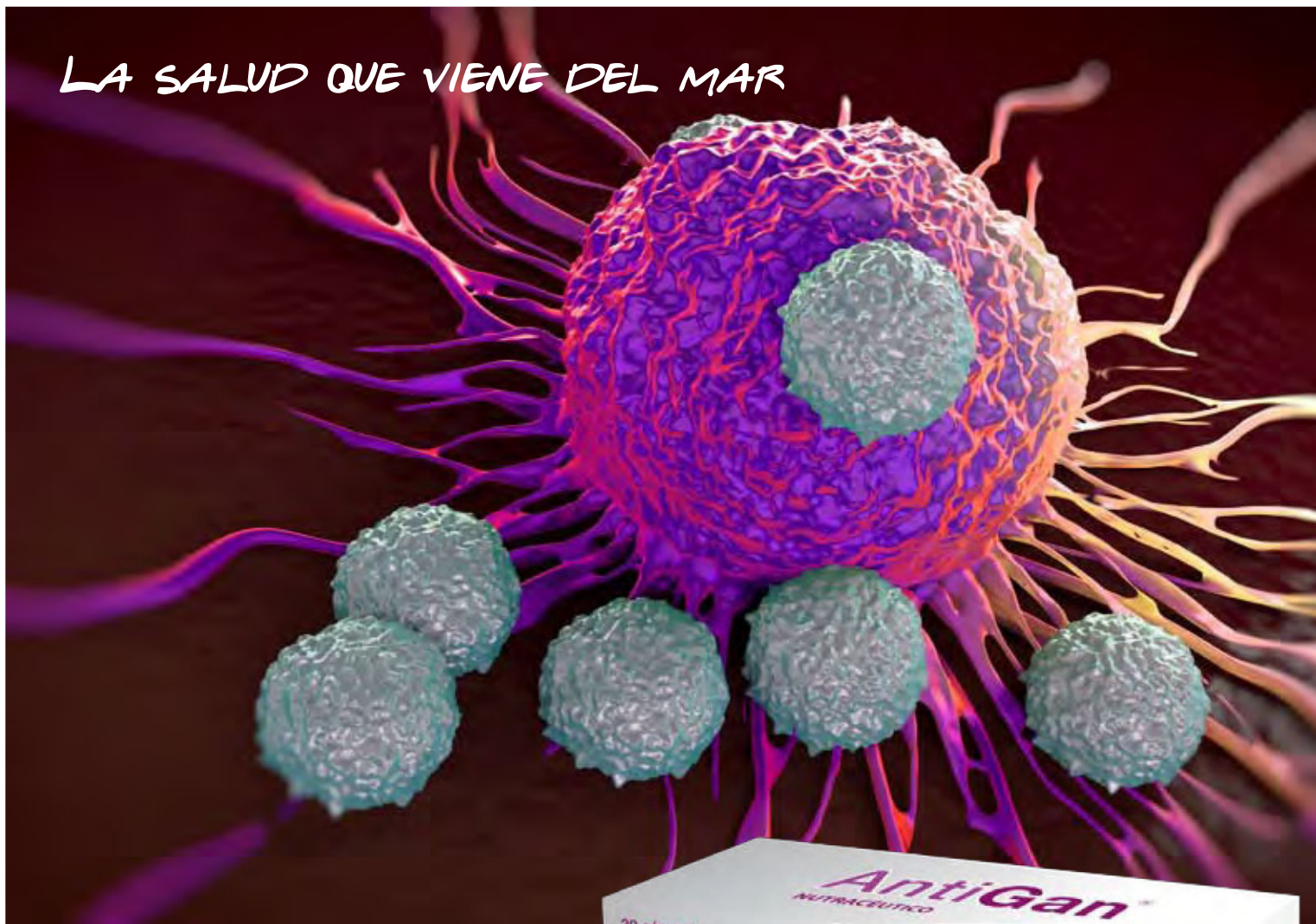
rcacabelos@gen-t.es

Referencias Bibliográficas:

1. ERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
2. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4):473-90.
3. Zou YM, Liu J, Tian ZY, Lu D, Zhou YY. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 15;11:1467-72.
4. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009; 19(6):281-93.
5. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 46(4):292-300.
6. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2016; 73(8):981-9.
7. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014; 29(13):1583-90.
8. Riedel O, Bitters D, Amann U, Garbe E, Langner I. Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31(8):938-43.
9. Moisan F, Kab S, Mohamed F et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9):952-7.
10. Cacabelos R. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. 2012. EuroEspes Publishing, Corunna.
11. Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, Tellado I, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: novel therapeutic strategies for drug development. *Methods Mol Biol* 2014; 1175:323-556.
12. Cacabelos R, Torrellas C, Carrera I. Opportunities in Pharmacogenomics for the treatment of Alzheimer's Disease. *Future Neurology* 2015; 10(3):229-52.
13. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetic drug discovery for Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9(9):1059-86.
14. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetics of aging and Alzheimer's disease: Implications for pharmacogenomics and drug response. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16:30483-543.
15. Cacabelos R, Torrellas C, Tejjido O, Carril JC (2016) Pharmacogenetic considerations in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):1041-74.
16. Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002; 249 Suppl 2:II19-24.
17. Cacabelos R. Parkinson's disease: Old concepts and new challenges. *Scientific Pages Alzheimers Dis Dement* 2016; 1:001.
18. Cacabelos R. Biochemical changes and cardiovascular function in Parkinson's disease: Precautionary notes. *Clin Med Biochemistry* 2016; 2(2):1000e102.
19. Cacabelos R. Novel biotechnological products from natural sources: Nutri/Pharmacogenomic component. *J Nutr Food Sci* 2016; 6:6.
20. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. *Metabolism* 2015; 64:S40-S46.
21. Naughton C, O'Toole D, Kirik D, Dowd E. Interaction between subclinical doses of the Parkinson's disease associated gene, α -synuclein, and the pesticide, rotenone, precipitates motor dysfunction and nigrostriatal neurodegeneration in rats. *Behav Brain Res* 2017;316:160-168.
22. Ritz BR, Paul KC, Bronstein JM. Of Pesticides and Men: a California Story of Genes and Environment in Parkinson's Disease. *Curr Environ Health Rep* 2016; 3(1):40-52.
23. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord* 2013; 28(1):31-40.
24. Scheffold A, Holtman IR, Dieni S et al. Telomere shortening leads to an acceleration of synucleinopathy and impaired microglia response in a genetic mouse model. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1):87.
25. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat* 2010; 31:763-80.
26. Lardenoije R, latrou A, Kenis G, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2015; 131:21-64.
27. Coppedè F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *Scientific World J* 2012:489830.
28. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson's disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem* 2016;139 Suppl 1:59-74.

29. Hill-Burns EM, Ross OA, Wissemann WT et al. Identification of genetic modifiers of age-at-onset for familial Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2016; pii: dww206.
30. Chen Y, Xu R. Phenome-based gene discovery provides information about Parkinson's disease drug targets. *BMC Genomics* 2016; 17 Suppl 5:493.
31. Pihlström L, Berge V, Rengmark A, Toft M. Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the α -synuclein gene. *Mov Disord* 2015; 30:577-80.
32. Ammal Kaidery N, Tarannum S, Thomas B. Epigenetic landscape of Parkinson's disease: emerging role in disease mechanisms and therapeutic modalities. *Neurotherapeutics* 2013; 10:698-708.
33. Masliah E, Dumaop W, Galasko D, Desplats P. Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease: identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes. *Epigenetics* 2013; 8:1030-8.
34. Moore K, McKnight AJ, Craig D, O'Neill F. Epigenome-wide association study for Parkinson's disease. *Neuromolecular Med* 2014; 16:845-55.
35. Cacabelos R, Torrellas C, Carril JC, Aliev G, Tejjido O. Epigenomics and proteomics of brain disorders. *Curr Genomics* 2016 (in press).
36. Gaweda-Walerych K, Mohagheghi F, Zekanowski C, Buratti E. Parkinson's disease-related gene variants influence pre-mRNA splicing processes. *Neurobiol Aging* 2016; 47:127-38.
37. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D et al. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(1):95-102.
38. Migdalska-Richards A, Schapira AH. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *J Neurochem* 2016;139 Suppl 1:77-90.
39. Ferrazza R, Cogo S, Melrose H et al. LRRK2 deficiency impacts ceramide metabolism in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; pii: S0006-291X(16)31337-7.
40. Bang Y, Kim KS, Seol W, Choi HJ. LRRK2 interferes with aggresome formation for autophagic clearance. *Mol Cell Neurosci* 2016; 75:71-80.
41. Cen L, Xiao Y, Wei L et al. Association of DYRK1A polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2016; 632:39-43.
42. Zhao J, Yu S, Zheng Y, Yang H, Zhang J. Oxidative Modification and Its Implications for the Neurodegeneration of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 2016; Feb 3. [Epub ahead of print]
43. Cierdi D, Brini M, Cali T. Emerging (and converging) pathways in Parkinson's disease: Keeping mitochondrial wellness. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; pii: S0006-291X(16)31417-6.
44. Chang KH, Lee-Chen GJ, Wu YR et al. Impairment of proteasome and anti-oxidative pathways in the induced pluripotent stem cell model for sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 24:81-8.
45. Cheng L, Wang L, Li NN et al. SNCA rs356182 variant increases risk of sporadic Parkinson's disease in ethnic Chinese. *J Neurol Sci* 2016; 368:231-4.
46. Kleinknecht A, Popova B, Lázaro DF et al. C-Terminal Tyrosine Residue Modifications Modulate the Protective Phosphorylation of Serine 129 of α -Synuclein in a Yeast Model of Parkinson's Disease. *PLoS Genet* 2016; 12(6):e1006098.
47. Zhang CW, Hang L, Yao TP, Lim KL. Parkin Regulation and Neurodegenerative Disorders. *Front Aging Neurosci* 2016; 7:248.
48. Buhlman LM. Parkin loss-of-function pathology: Premature neuronal senescence induced by high levels of reactive oxygen species? *Mech Ageing Dev* 2016; pii: S0047-6374(16)30094-X.
49. Zhou ZD, Sathiyamoorthy S, Angeles DC, Tan EK. Linking F-box protein 7 and parkin to neuronal degeneration in Parkinson's disease (PD). *Mol Brain* 2016; 9:41.
50. Teixeira FR, Randle SJ, Patel SP et al. Gsk3 β and Tomm20 are substrates of the SCFFbxo7/PARK15 ubiquitin ligase associated with Parkinson's disease. *Biochem J* 2016; pii: BCJ20160387.
51. Saito Y, Akazawa-Ogawa Y, Matsumura A et al. Oxidation and interaction of DJ-1 with 20S proteasome in the erythrocytes of early stage Parkinson's disease patients. *Sci Rep* 2016; 6:30793.
52. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016;139 Suppl 1:216-31.
53. Chen L, Mo M, Li G et al. The biomarkers of immune dysregulation and inflammation response in Parkinson disease. *Transl Neurodegener* 2016; 5(1):16.
54. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 2016;139 Suppl 1:325-37.
55. Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4):841-9.
56. Bhidayasiri R, Hattori N, Jeon B et al. Asian perspectives on the recognition and management of levodopa 'wearing-off' in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(11):1285-97.
57. Haaxma CA, Horstink MW, Zijlman JC et al. Risk of Disabling Response Fluctuations and Dyskinesias for Dopamine Agonists Versus Levodopa in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5(4):847-53.
58. Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2015; 30(11):1451-60.
59. Stowe R, Ives N, Clarke CE et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7(7):CD007166.
60. Lerxundi U, Isla A, Solinis MA et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(10):1271-7.
61. Owolabi LF, Samaila AA, Sunmonu T. Gastrointestinal complications in newly diagnosed Parkinson's disease: A case-control study. *Trop Gastroenterol* 2014; 35(4):227-31.
62. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS Drugs* 2015; 29(12):985-98.
63. Barone P, Santangelo G, Amboni M, Pellecchia MT, Vitale C. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2016; 15(10):1063-74.
64. Altmann V, Schumacher-Schuh AF, Rieck M et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on levodopa dose in Parkinson's disease. *Pharmacogenomics* 2016; 17(5):481-8.
65. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JA. Advances in understanding genomic markers and pharmacogenetics of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(4):433-48.
66. Kurzwaski M, Bialecka M, Drozdziak M. Pharmacogenetic considerations in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5(1):27-35.
67. Schumacher-Schuh AF, Rieder CR, Hutz MH. Parkinson's disease pharmacogenomics: new findings and perspectives. *Pharmacogenomics* 2014; 15(9):1253-71.
68. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Callegari-Jacques SM et al. Is there a role for ADORA2A polymorphisms in levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients? *Pharmacogenomics* 2015; 16(6):573-82.
69. Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Rieck M et al. Association of common genetic variants of HOMER1 gene with levodopa adverse effects in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics J* 2014; 14(3):289-94.
70. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* 2012; 13(15):1701-10.
71. Moreau C, Meguig S, Corvol JC et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain* 2015; 138(Pt 5):1271-83.
72. Ahmed SS, Husain RS, Kumar S, Ramakrishnan V. Association between MDR1 gene polymorphisms and Parkinson's disease in Asian and Caucasian populations: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 368:255-62.
73. Lohr KM, Masoud ST, Salahpour A, Miller GW. Membrane transporters as mediators of synaptic dopamine dynamics: implications for disease. *Eur J Neurosci* 2016; Aug 13. [Epub ahead of print]
74. Kim HJ, Jeon B, Chung SJ. Professional ethics in complementary and alternative medicines in management of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2016; Aug 31. [Epub ahead of print]
75. Carrera I, Fernández-Novoa L, Sampedro C, Aliev G, Cacabelos R. Dopaminergic neuroprotection with atremorine in Parkinson's disease. *Current Medicinal Chemistry* 2016 (in press).
76. Cacabelos R. Bioactive extract obtained from Vicia faba and its use in the treatment and/or prevention of neurodegenerative diseases. 2016. European Patent EP16382138.
77. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R et al. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®)-induced dopamine response in Parkinson's disease: Pharmacogenetics-related effects. *J Genomic Med Pharmacogenomics* 2016; 1(1):1-26.
78. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R et al. E-PodoFavalin-19555 (Atremorine®)-induced neurotransmitter and hormonal response in Parkinson's Disease. *J Explor Res Pharmacol* 2016; 1:1-12.

LA SALUD QUE VIENE DEL MAR



AntiGan®

NUTRACÉUTICO

“AntiGan® es un nuevo complejo lipoproteico extraído de la especie C. conger con propiedades inmunopotenciadoras y reguladoras del crecimiento celular”



REFERENCIAS

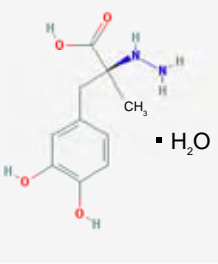
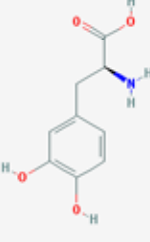
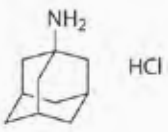
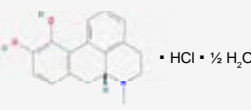
Lombardi VR M, Pereira J, Etcheverría I, Fernández-Novoa L, Seoane S and Cacabelos R. Improvement of immune function by means of Conger conger extract in an in vivo rat model of cold stress. Food and Agricultural Immunology 2006, 17(1-4): 115-127.

Carrera I and Cacabelos R. In vitro and in vivo anti-tumor effects of E-Congesine-10423®. Drug Discovery & Therapy World Congress. August 22-25, 2016, Boston, MA, USA.

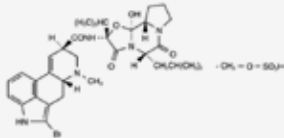
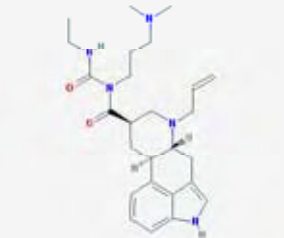
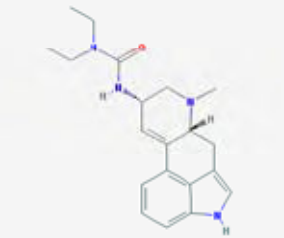
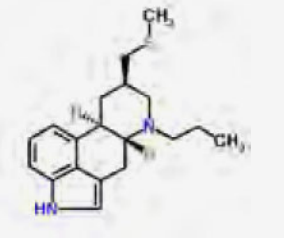
 **eurospes**
BIOTECNOLOGÍA

www.ebiotec.com

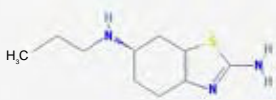
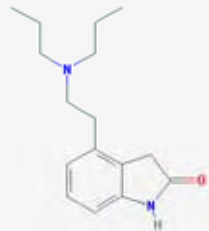
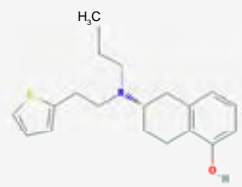
Tabla 1. Farmacogenética de los agentes antiparkinsonianos

Precusores Dopaminérgicos		
Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Carbidopa; 28860-95-9; Lodosina. Nombre IUPAC: Ácido Benzenopropanoico, α-hidrazino-3,4-dihidroxi-α-metil-, monohidrato, (S) Fórmula Molecular: C₁₀H₁₄N₂O₄ · H₂O Peso Molecular: 244.24 g/mol Mecanismo: Inhibidor no competitivo de la decarboxilasa que, cuando se administra con levodopa, inhibe la conversión periférica de la levodopa en dopamina. Esto aumenta de la cantidad de levodopa disponible para su transporte al SNC. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Precusores Dopaminérgicos.</p>	<p>Genes patogénicos: <i>BDNF, PARK2</i> Genes mecanísticos: <i>DRD2, OPRM1</i> Genes metabólicos Sustrato: <i>COMT, DDC</i> Genes pleiotrópicos: <i>ACE, ACHE</i></p>
	<p>Name: Levodopa; 59-92-7; Levodopa; L-dopa; Dopar; Bendopa; Dopasol; 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina; Madopar. Nombre IUPAC: L-Tirosina-3-hidroxi Fórmula Molecular: C₉H₁₁NO₄ Peso Molecular: 197.19 g/mol Mecanismo: Profármaco que es decarboxilado en dopamina por medio de la enzima decarboxilasa. Capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se administra con inhibidores de la dopadecarboxilasa como Carbidopa y Benserazida para aumentar la cantidad y el tiempo de vida media de la levodopa en el SNC. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Precusores Dopaminérgicos.</p>	<p>Genes patogénicos: <i>ANKK1, BDNF, LRRK2, PARK2</i> Genes mecanísticos: <i>CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</i> Genes metabólicos Sustrato: <i>COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DBH, DDC, G6PD, MAOB, TH, UGT1A1, UGT1A9</i> Genes transportadores: <i>SLC22A1, SLC6A3</i> Genes pleiotrópicos: <i>ACE, ACHE</i></p>
Agonistas Dopaminérgicos		
Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Amantadina; 768-94-5; Amantadina; Symmetrel; PK-Merz; Amantadina. Nombre IUPAC: Triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amina, hidrocloreuro Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇NHCl Peso Molecular: 187.71 g/mol Mecanismo: Inhibición de las recaptación de dopamina en las neuronas presinápticas y/o incremento de la liberación de dopamina de las fibras presinápticas. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Adamantinos; Precusores Dopaminérgicos.</p>	<p>Genes patogénicos: <i>PARK2</i> Genes mecanísticos: <i>CCR5, CXCR4, DRD1, DRD2, GRIN3A</i> Genes metabólicos Sustrato: <i>COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DDC, UGT1A1, UGT1A9</i> Genes transportadores: <i>SLC22A1</i></p>
	<p>Nombre: Apomorfina; 58-00-4; Apomorina; Apo-go; Apofin; Apokinon; Apokyn; Apomorfina. Nombre IUPAC: 4H-Dibenzo[de,g]quinolina-10,11-diol, 5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil- hidrocloreuro hemihidrato. Fórmula Molecular: C₁₇H₁₇NO₂·HCl/2H₂O Peso Molecular: 312.79 g/mol Mecanismo: Estimula los receptores post-sinápticos D₂ dentro del caudado y putamen. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina no derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: <i>PARK2</i> Genes mecanísticos: <i>ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, CALY, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C</i> Genes metabólicos Sustrato: <i>COMT, CYP1A2 (menor), CYP2B6, CYP2C9 (menor), CYP2C19 (menor), CYP2D6, CYP3A4 (menor), CYP3A5, DDC, UGT1A1, UGT1A9</i> Inhibidor: <i>CYP1A2 (débil), CYP2C19 (débil), CYP3A4 (débil)</i></p>

Agonistas Dopaminérgicos (cont.)

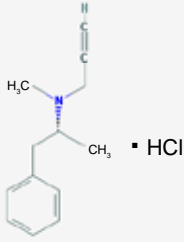
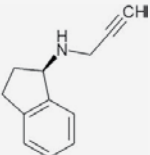
Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Bromocriptina; 25614-03-3; Parlodel; Pravidel; Cycloset; Corpadel; Broman; Bromocriptina. Nombre IUPAC: Ergotaman-3'-6'-18-trione, 2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-, monometanesulfonato,(5'α). Fórmula Molecular: C₃₂H₄₀BrN₅O₅CH₄SO₃ Peso Molecular: 750.70 g/mol Mecanismo: Activa los receptores de dopamina postsinápticos en el sistema tuberoinfundibular (inhibición de la secreción de prolactina pituitaria) y vías nigroestriadas (mejorando el control motor). Causa aumentos transitorios en la secreción de la hormona del crecimiento. También puede ocurrir desregulación serotoninérgica cerebral. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, GSK3B, LRRK2 Genes mecanísticos: ABCB1, AKT1, BDNF, CCK, CCKAR, CCKBR, CNR1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, GSK3B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1 Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2, CY22B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (mayor), CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A9 Inhibidor: CYP1A2 (débil), CYP3A4 (moderado) Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3 Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>
	<p>Nombre: Cabergolina; 81409-90-7; Cabergoline; Dostinex, Cabaser; Cabergolinum; Cabaseril; Cabergolina. Nombre IUPAC: Ergolina-8 -carboxamida,N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)carbonil]-6-(2-propenil) Fórmula Molecular: C₂₆H₃₇N₅O₂ Peso Molecular: 451.60 g/mol Mecanismo: Agonista de acción prolongada de los receptores de dopamina (alta afinidad con los de tipo D₂). Reduce las concentraciones séricas de prolactina mediante la inhibición de la liberación de prolactina de la glándula pituitaria. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: BDNF, GSK3B Genes mecanísticos: ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, AKT1, BDNF, CNR1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GSK3B, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR7 Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (menor), CYP3A5, DDC</p>
	<p>Nombre: Lisurida; 18016-80-3; Dopergin; Arolac; Dopergine; Dipergon; Lysenyl; Lisurida. Nombre IUPAC: 3-(9,10-Didehidro-6-metilergolin-8-yl)-1,1-dietilurea Fórmula Molecular: C₂₀H₂₆N₄O Peso Molecular: 338.45 g/mol Mecanismo: Agonista parcial de los receptores de la dopamina y la serotonina. Elevada afinidad con los receptores de dopamina del estriado y la hipófisis. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina derivados del ergot; Agentes Antimigrañosos. Miscelánea.</p>	<p>Genes mecanísticos: ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2, CY22B6, CYP2C19, CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (mayor), CYP3A5, DDC, UGT1A1, UGT1A9</p>
	<p>Nombre: Pergolida; 66104-22-1; Pergolide; Permax; Pergolida; Pergolidum. Nombre IUPAC: Ergoline,8-[(Metilto)metil]-6-monometenesulfonato Fórmula Molecular: C₁₉H₂₆N₂SCH₄O₃S Peso Molecular: 410.59 g/mol Mecanismo: Estimula los receptores dopaminérgicos postsinápticos del sistema nigroestriado. Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina derivados del ergot.</p>	<p>Genes mecanísticos: ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2, CY22B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (mayor), CYP3A5, DDC, UGT1A1, UGT1A9 Genes transportadores: SLC6A4</p>

Agonistas Dopaminérgicos (cont.)

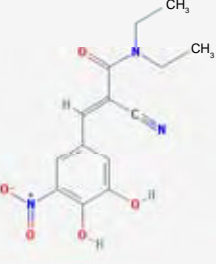
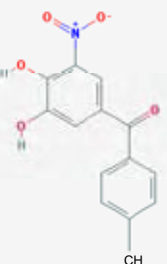
Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Pramipexol; 104632-26-0; Pramipexole; Pramipexol; Parmital; Mirapex; Mirapexin; Sifrol</p> <p>Nombre IUPAC: 2,6-Benzotiazolodiamina, 4,5,6,7-tetrahydro-N⁶-propil-,(S)</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₀H₁₇N₃S</p> <p>Peso Molecular: 211.33 g/mol</p> <p>Mecanismo: Agonista de la dopamina que se fija a los receptores D₂ y D₃ del cuerpo estriado y de la sustancia negra.</p> <p>Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina no derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2</p> <p>Genes mecanísticos: ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2, CY22B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A9</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>
	<p>Nombre: Ropinirol; 91374-21-9; Ropinirole; ReQuip; Ropinirol; Ropinilorum; ReQuip CR</p> <p>Nombre IUPAC: 2-H-Indol-2-one 4-[2-(dipropilamino etil)-1,3-dihidro-, monohidrocloruro</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₆H₂₄N₂O</p> <p>Peso Molecular: 296.84 g/mol</p> <p>Mecanismo: Agonista dopaminérgico D₂ /D₃ no ergolínico que estimula los receptores dopaminérgicos del estriado.</p> <p>Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina no derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2</p> <p>Genes mecanísticos: ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos Sustrato: COMT, CYP1A2 (mayor), CY22B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (menor), CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A9</p> <p>Inhibidor: CYP1A2 (moderado), CYP2D6 (moderado), CYP3A4 (moderado)</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>
	<p>Nombre: Rotigotina; 99755-59-6; Rotigotine; Rotigotina; Neupro</p> <p>Nombre IUPAC: 1-Naphthalenol, 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-6S</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₉H₂₅NO</p> <p>Peso Molecular: 315.47 g/mol</p> <p>Mecanismo: Agonista dopaminérgico no ergolínico de los receptores D₃ /D₂ /D₁ del caudado-putamen en el cerebro.</p> <p>Efecto: Agentes Antiparkinsonianos; Agonistas del receptor de dopamina no derivados del ergot.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2</p> <p>Genes mecanísticos: CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos Sustrato: COMT, MAOB</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>



Inhibidores Monoamina-Oxidasa B (MOB)

Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Selegilina; 14611-51-9; Selegiline; Selegilina; L-Deprenalin; Emsam; Jumex; Eldepryl; Carbox</p> <p>Nombre IUPAC: Benzeneetanamino,N, -dimethyl-N-2-propynyl-,hidrochloride,(R)</p> <p>Fórmula Molecular: C₃₁H₃₇NHCl</p> <p>Peso Molecular: 223.74 g/mol</p> <p>Mecanismo: Inhibe selectivamente en el cerebro la MAO-B, responsable de la degradación de dopamina.</p> <p>Efecto: Antidepresivos; Inhibidores Monoamina Oxidasa; Agentes Antiparkinsonianos; Inhibidores Monoamina Oxidasa B.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2</p> <p>Genes mecanísticos: CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos</p> <p>Sustrato: COMT, CYP1A1, CYP1A2 (menor), CYP1B1, CYP2A6 (menor), CYP2B6 (mayor), CYP2C8 (menor), CYP2C19 (mayor), CYP2D6 (menor), CYP2E1 (menor), CYP3A4 (menor), CYP3A5, CYP19A1, DDC, MAOA, MAOB, UGT1A1, UGT1A9</p> <p>Inhibidor: CYP1A2 (débil), CYP2A6 (débil), CYP2C9 (débil), CYP2C19 (débil), CYP2D6 (débil), CYP2E1 (débil), CYP3A4 (débil), MAOB</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>
	<p>Nombre: Rasagilina; 136236-51-6; Azilet; Elbrux; Rasagilina; Raxac.</p> <p>Nombre IUPAC: 1H-Inden-1-amino, 2,3-dihidro-N-2-propinil-,(R)-,metanesulfonato</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃NCH₄O₃S</p> <p>Peso Molecular: 267.34 g/mol</p> <p>Mecanismo: IMAO-B selectivo e irreversible, aumenta las concentraciones de dopamina en el cuerpo estriado.</p> <p>Efecto: Antidepresivos; Inhibidores Monoamina Oxidasa; Agentes Antiparkinsonianos; Inhibidores Monoamina Oxidasa B.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2, PARK2</p> <p>Genes mecanísticos: BLC2, CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos</p> <p>Sustrato: COMT, CYP1A2 (mayor), CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A9</p> <p>Inhibidor: MAOB</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>

Inhibidores Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Fármaco	Propiedades	Farmacogenética
	<p>Nombre: Entacapona; 130929-57-6; Comtan; Comtess; Entacapona.</p> <p>Nombre IUPAC: E- -Ciano-N,N-dietil-3,4-dihidroxi-5-nitrocinnamamida</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₄H₁₅N₃O₅</p> <p>Peso Molecular: 305.29 g/mol</p> <p>Mecanismo: Inhibe de forma selectiva y reversible la enzima COMT, que interviene en la metabolización de levodopa a 3-metoxi-4-hidroxi-L fenilalanina (3-OMD). La administración conjunta con levodopa aumenta la estabilidad de las concentraciones plasmáticas de levodopa.</p> <p>Efecto: Agentes Antiparkinsonianos. Inhibidores Catecol-O-metiltransferasa.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2, PARK2</p> <p>Genes mecanísticos: CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos</p> <p>Sustrato: COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15</p> <p>Inhibidor: COMT, CYP1A2 (débil), CYP2A6 (débil), CYP2C9 (débil), CYP2C19 (débil), CYP2D6 (débil), CYP2E1 (débil), CYP3A4 (débil)</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, ACHE, APOE</p>
	<p>Nombre: Tolcapona; 134308-13-7; Tolcapona; Tasmarr.</p> <p>Nombre IUPAC: Metanona,(3,4-hidroxi-5-nitrofenil) (4-metilfenil)</p> <p>Fórmula Molecular: C₁₄H₁₁NO₅</p> <p>Peso Molecular: 273.24 g/mol</p> <p>Mecanismo: Inhibidor selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa. Disminuye la metabolización de levodopa a 3-O-Methylidopa, aumentando la actividad dopaminérgica central.</p> <p>Efecto: Agentes Antiparkinsonianos. Inhibidores Catecol-O-metiltransferasa.</p>	<p>Genes patogénicos: ANKK1, BDNF, LRRK2, PARK2</p> <p>Genes mecanísticos: AKT1, CCK, CCKAR, CCKBR, CNR1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GPT, GRIN2A, GRIN2B, GSK3B, HCRT, HOMER1, LMO3, OPRM1</p> <p>Genes metabólicos</p> <p>Sustrato: COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DDC, MAOB, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15</p> <p>Genes transportadores: SLC22A1, SLC6A3</p> <p>Genes pleiotrópicos: ACE, APOE</p>

ABCB1: ATP binding cassette, subfamilia B, miembro 1, **ACE:** enzima convertidora de angiotensina I, **ACHE:** acetilcolinesterasa, **ADCY7:** adenilato ciclasa 7, **ADRA1A:** adrenoceptor alfa 1A, **ADRA1B:** adrenoceptor alfa 1B, **ADRA1D:** adrenoceptor alfa 1D, **ADRA2A:** adrenoceptor alfa 2A, **ADRA2B:** adrenoceptor alfa 2B, **ADRA2C:** adrenoceptor alfa 2C, **AKT1:** homólogo del oncogén viral de timoma murino 1 v-akt, **ANKK1:** repetición de ankirina y contenedor de dominio quinasa 1, **APOE:** apolipoproteína E, **BDNF:** factor neurotrófico derivado de cerebro, **BLC2:** B-cell CLL/linfoma 2, **CALY:** proteína vesicular de calcio específica de neuronas, **CCK:** colecistoquinina, **CCKAR:** receptor de colecistoquinina A, **CCKBR:** Receptor de colecistoquinina B, **CCR5:** receptor de quemoquina 5 C-C motivo (gen/pseudogen), **CHAT:** colina O-acetiltransferasa, **CNR1:** receptor cannabinoide 1 (cerebro), **COMT:** catecol-O-metiltransferasa, **CREB1:** proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP 1, **CXCR4:** receptor de quemoquina motivo C-X-C 4, **CYP1A1:** citocromo P450, familia 1, subfamilia A, miembro 1, **CYP1A2:** citocromo P450, familia 1, subfamilia A, miembro 2, **CYP1B1:** citocromo P450, familia 1, subfamilia B, miembro 1, **CYP2A6:** citocromo P450, familia 2, subfamilia A, miembro 6, **CYP2B6:** citocromo P450, familia 2, subfamilia B, miembro 6, **CYP2C19:** citocromo P450, familia 2, subfamilia C, miembro 19, **CYP2C9:** citocromo P450 familia 2, subfamilia C, miembro 9, **CYP2D6:** citocromo P450, familia 2, subfamilia D, miembro 6, **CYP2E1:** citocromo P450, familia 2, subfamilia E, miembro 1, **CYP3A4:** citocromo P450, familia 3, subfamilia A, miembro 4, **CYP3A5:** citocromo P450, familia 3, subfamilia A, miembro 5, **CYP19A1:** citocromo P450, familia 19, subfamilia A, miembro 1, **DBH:** dopamina beta-hidroxilasa, **DDC:** dopa decarboxilasa, **DRD1:** receptor de dopamina D1, **DRD2:** receptor de dopamina D2, **DRD3:** receptor de dopamina D3, **DRD4:** receptor de dopamina D4, **DRD5:** receptor de dopamina D5, **G6PD:** glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, **GPT:** glutámico-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa), **GRIN2A:** receptor ionotrópico de glutamato tipo NMDA, subunidad 2A, **GRIN2B:** receptor ionotrópico de glutamato tipo NMDA, subunidad 2B, **GRIN3A:** receptor ionotrópico de glutamato tipo NMDA, subunidad 3A, **GSK3B:** quinasa 3 beta glucógeno sintetasa, **HCRT:** precursor del neuropéptido hipocretina (orexina), **HOMER1:** proteína homer 1, **HRH1:** receptor de histamina H1, **HTR1A:** receptor 5-hidroxitriptamina 1A, **HTR1B:** receptor 5-hidroxitriptamina 1B, **HTR1D:** receptor 5-hidroxitriptamina 1D, **HTR2A:** receptor 5-hidroxitriptamina 2A, **HTR2B:** receptor 5-hidroxitriptamina 2B, **HTR2C:** receptor 5-hidroxitriptamina 2C, **HTR7:** receptor 5-hidroxitriptamina 7, **LMO3:** LIM dominio 3, **LRRK2:** quinasa con repetición rica en leucina 2, **MAOA:** monoamino oxidasa A, **MAOB:** monoamino oxidasa B, **OPRM1:** receptor opioide mu 1, **PAH:** fenilalanina hidroxilasa, **PARK2:** parkina, **RBR:** E3 ubiquitin proteína ligasa, **SLC22A1:** transportador de solutos, familia 22, miembro 1, **SLC6A3:** transportador de solutos, familia 6, miembro 3, **SLC6A4:** transportador de solutos, familia 6, miembro 4, **SST:** somatostatina, **TH:** tirosina hidroxilasa, **TSP0:** proteína translocadora, **UGT1A1:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 1, miembro A1, **UGT1A3:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 1, miembro A3, **UGT1A4:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 1, miembro A4, **UGT1A6:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 1, miembro A6, **UGT1A9:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 1, miembro A9, **UGT2B7:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 2, miembro B7, **UGT2B15:** UDP glucuronosiltransferasa, familia 2 miembro B15.



Envejecimiento cerebral: Principales rasgos edad y genotipo-dependientes



Iván Tellado

Unidad de Diagnóstico Digital. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica. 15165- Bergondo, La Coruña, España.

El cerebro es un sistema dinámico que sufre grandes transformaciones estructurales y funcionales a lo largo de la vida, desde el feto hasta la vejez. Diferentes áreas y sistemas maduran y degeneran de forma secuencial a un ritmo característico para cada región.

El envejecimiento es un proceso degenerativo y universal que ocurre en todo ser vivo con el paso del tiempo, y que resulta de la interacción entre la herencia genética y el medio ambiente. Con el conocimiento actual, es todavía difícil precisar el momento en el que el cerebro comienza a envejecer, si bien es probable que a partir de la quinta década de vida

(e incluso antes en determinadas circunstancias) se pueda constatar un deterioro objetivo de las funciones cerebrales, que también es consecuencia de la actividad alterada de otros sistemas como el cardiovascular o el endocrino.

El cerebro envejecido se caracteriza fundamentalmente por: (a) atrofia y adelgazamiento cortical (con disminución del volumen de las estructuras cerebrales y un aumento consiguiente en el tamaño ventricular), (b) pérdida de circuitos y plasticidad neuronal, (c) déficit de neurotransmisores y (d) alteraciones epigenéticas que afectan a la expresión de multitud de genes cerebrales. Entre ellos se encuentran ➤



genes que guardan una estrecha relación con la esperanza de vida. La actividad de estos genes está modulada por medio de mecanismos epigenéticos que desencadenan cascadas de señales, induciendo o reprimiendo su expresión, y por tanto acelerando o frenando la senescencia cerebral^{1,2,3}. En este mismo contexto, la posesión de variantes genéticas de riesgo, así como el



El envejecimiento es un proceso degenerativo y universal que ocurre en todo ser vivo con el paso del tiempo, y que resulta de la interacción entre la herencia genética y el medio ambiente

nivel de expresión de genes involucrados en la maquinaria farmacogenética (p.e. *CYPs*, *UGTs*, *NATs*, *ABCs*, *SLCs*...) y de aquellos que afectan al metabolismo lipídico y la homeostasis corporal (p.e. *APOE*), a la función vascular (*ACE*, *AGT*...), a la actividad mitocondrial (p.e. *VDAC*), y a la respuesta inmune (*ILs*, *TNF*...) también tienen una vital importancia en el proceso de envejecimiento cerebral⁴. Particularmente, varios genes mediadores de la neuroinflamación y de la activación del sistema inmune parecen mostrar una sobre-regulación edad-dependiente, lo que podría aumentar la vulnerabilidad a sufrir enfermedades neurodegenerativas o neuropsiquiátricas en la vejez⁵.

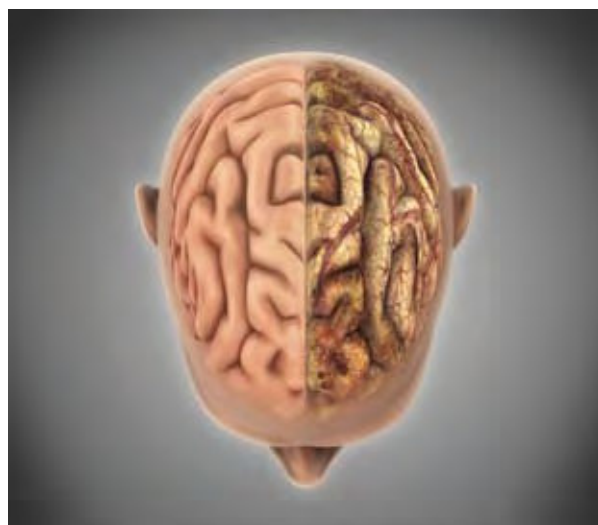
A grandes rasgos, en el cerebro envejecido se observa hipoperfusión cerebral y déficit cognitivo ligero, caracterizado por un descenso en la atención, percepción, velocidad de procesamiento



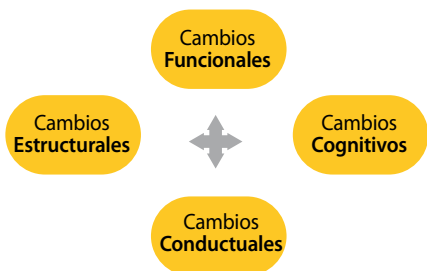
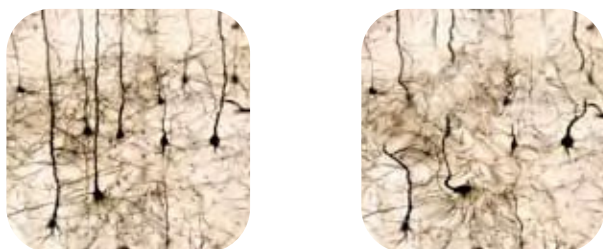
...en el cerebro envejecido se observa hipoperfusión cerebral y déficit cognitivo ligero, caracterizado por un descenso en la atención, percepción, velocidad de procesamiento de la información, memoria y lenguaje

de la información, memoria (especialmente en la memoria episódica y en la de trabajo, referida esta última a la habilidad de mantener información mientras se procesan otras tareas) y lenguaje (sobre todo en la fluidez verbal), que tradicionalmente se suele acompañar de alteraciones conductuales que afectan a la vida diaria y a las interacciones sociales^{6,7}.

Figura 1. Proceso de envejecimiento fisiológico cerebral

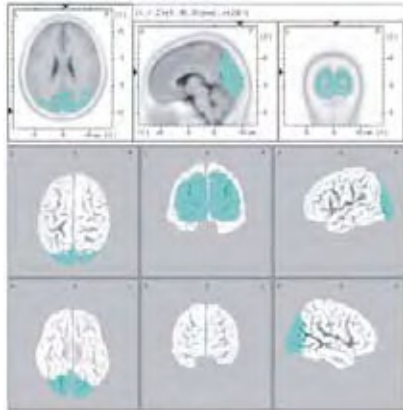


- Factores Vasculares
- Factores Endocrinos
- Factores Genéticos
- Factores Metabólicos
- Factores Epigenéticos
- Factores Ambientales

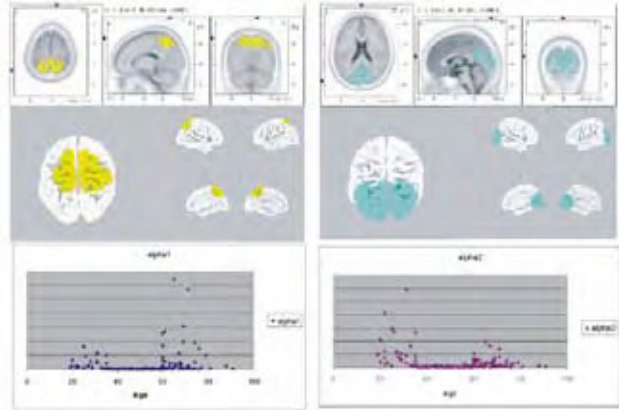


A todos los niveles, son características la disfunción sináptica, la desmielinización axonal, el daño mitocondrial, la desregulación de la homeostasis del calcio, la alteración de la barrera hematoencefálica, la pérdida de agudeza visual y las alteraciones del ciclo de sueño, entre otras^{8,9,10}. El interés por el estudio de la función cerebral ha adquirido gran relevancia en los últimos años. Para monitorizar la actividad cerebral se utilizan varias técnicas funcionales, de entre las que destaca el análisis cuantitativo electroencefalográfico (Cartografía Cerebral), que permite visualizar de manera directa y no invasiva la actividad de las neuronas. Esta tecnología capta la actividad bioeléctrica cortical mediante unos electrodos situados sobre el cuero cabelludo y analiza las señales bioeléctricas de manera cuantitativa mediante herramientas matemáticas como la transformada rápida de Fourier. El análisis de las señales bioeléctricas permite estudiar la sincronización a lo largo de diferentes bandas de frecuencia de multitud de redes neuronales y analizar la integridad de la comunicación neuronal entre regiones, la cual afecta al estado de conciencia, a la función cognitiva, a la percepción, etc. Recientemente, nuestro equipo de investigación ha identificado las principales variaciones que presenta la actividad bioeléctrica cerebral con la edad, usando un grupo de sujetos sanos de entre 19 y 91 años. El hallazgo principal fue un descenso edad-dependiente de la actividad cortical que afecta particularmente a regiones del lóbulo

Figura 2



a) Mapas de regresión eLORETA de la actividad *alfa*. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial del descenso edad-dependiente de la actividad *alfa* ($p < 0,05$ corregido $r = 0,232$)



b) Mapas de regresión eLORETA de las oscilaciones *alfa1* y *alfa2*. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial del incremento ($p < 0,05$ corregido $r = 0,233$) y el descenso ($p < 0,01$ corregido $r = 0,271$) edad-dependiente de las oscilaciones *alfa1* y *alfa2*, respectivamente.

parietal. Las regiones afectadas forman parte del llamado “default mode network”, que es una red neuronal especialmente activa cuando estamos despiertos y en reposo. Como la integridad del lóbulo parietal es fundamental para el mantenimiento de un buen estado cognitivo

y una buena percepción senso-espacial, la afectación observada puede estar relacionada con el deterioro funcional asociado a la vejez. Particularmente, nuestro estudio reflejó un descenso significativo de la actividad *alfa* (8-13 Hz) en las regiones posteriores (figura 2a), que al dividir





Edición Nacional

Edición Internacional

Suscríbese a 10 € / año*

Gen-T

The EuroEspes Journal

* 10€ para territorio nacional, 20€ resto del mundo
(La suscripción incluye el envío de dos ejemplares de Gen-T al año y acceso a www.gen-t.es)



Boletín de Suscripción revista Gen-T

Nombre y Apellidos _____

Domicilio _____ N° _____ Piso _____

Población _____ C.P. _____ Provincia _____

Teléfono _____ E-mail _____

Contra Reembolso

Tarjeta de Crédito

Visa (16 dígitos) American Express (15 dígitos)

Nº

Nombre del titular: _____

Caducidad: / Firma del titular: _____

Domiciliación Bancaria

Nº

Nombre del titular: _____

Firma del titular: _____

Hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta o libreta con esta entidad los efectos que le sean presentados para su cobro a EuroEspes S.A.

FORMA DE PAGO

Remita este cupón por carta o fax:

EuroEspes S.A. Santa Marta de Babío | 15165 Bergondo, La Coruña, España.

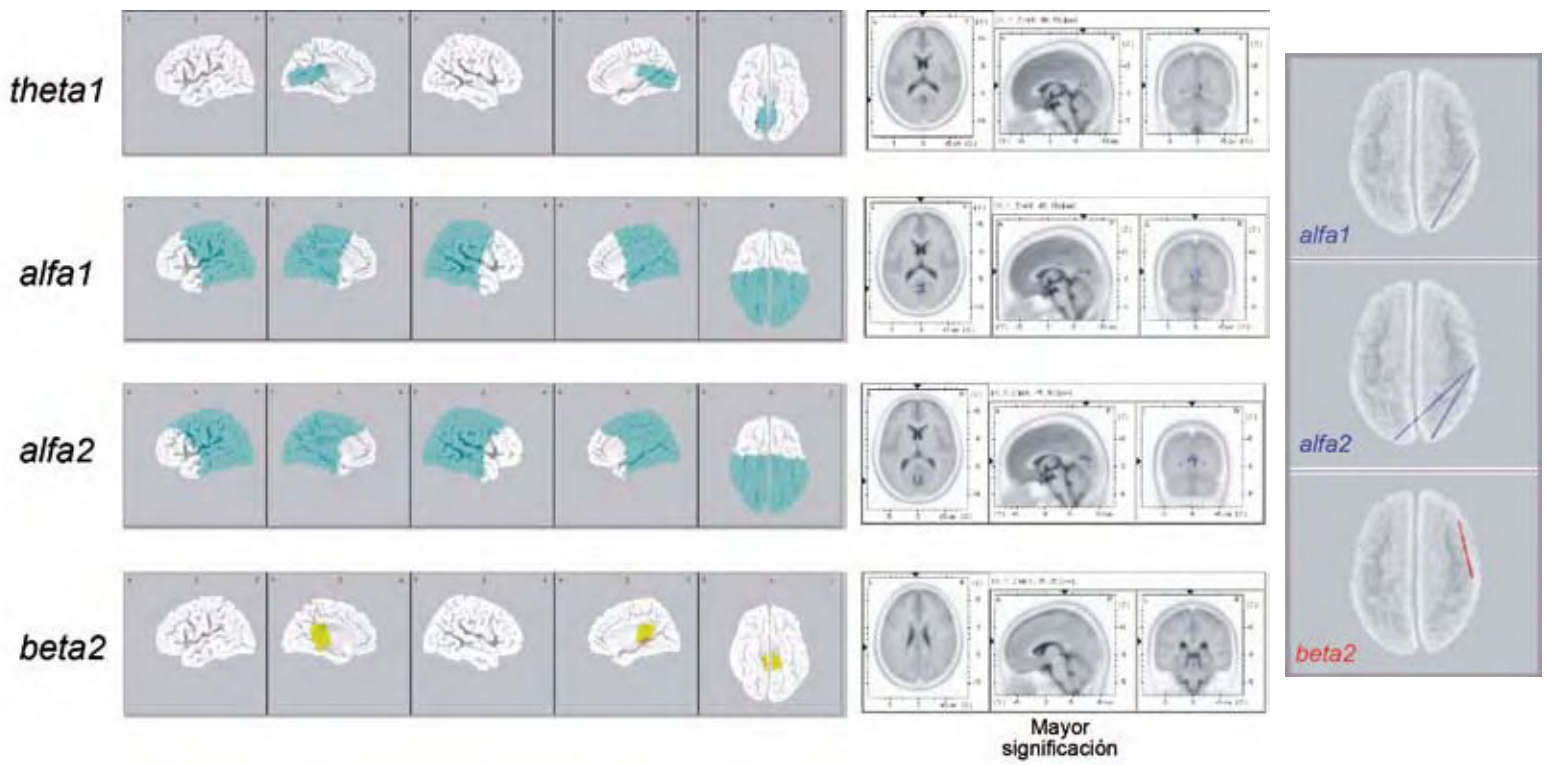
Fax: 981 780 505

o visite nuestra web: www.gen-t.es

Gen-T

The EuroEspes Journal

Figura 3. Mapas estadísticos eLORETA de la actividad *theta*, *alfa1*, *alfa2* y *beta2* en sujetos de mediana edad vs. jóvenes



Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de los voxels con diferencias significativas en densidad espectral ($p < 0.05$). Se muestra el descenso de las oscilaciones *theta*, *alfa1* y *alfa2*, junto con el incremento de las oscilaciones *beta2*. Diagrama eLORETA que ilustra las áreas corticales con una conectividad funcional *alfa2* significativamente disminuida (líneas azules) ($p < 0.01$) y *beta2* incrementada (línea roja) ($p < 0.05$).



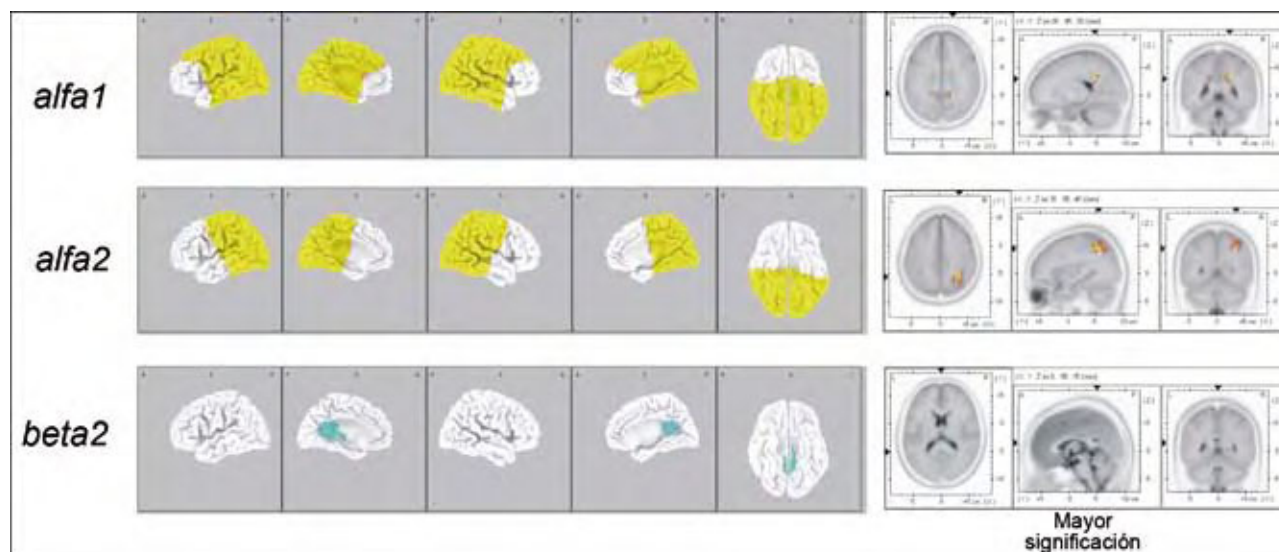
la actividad alfa en sus componentes *alfa 1* (8-10 Hz) y *alfa 2* (10-13 Hz) reveló un aumento de las oscilaciones *alfa 1* en regiones parietales (mayor significación en área de Brodmann 7) y un descenso de las oscilaciones *alfa 2* en el lóbulo occipital (mayor significación en área de Brodmann 18) (figura 2b). Adicionalmente, comparamos la actividad cerebral entre tres grupos de edad (jóvenes (19-35 años), mediana edad (36-59 años) y ancianos (60-91 años)). Nuestros resultados indican que la edad provoca cambios no lineales en la actividad cortical y desconexiones funcionales entre determinadas regiones. En concreto, los individuos de mediana edad, con respecto a los jóvenes, muestran menos actividad *theta* y más *beta* en el lóbulo límbico, y menos *alfa* en lóbulo frontal, temporal, parietal, occipital y límbico; junto con mayor conectividad en la banda *beta2* entre regiones fronto-centrales y menor conectividad en la banda *alfa2* entre región temporal derecha y el lóbulo occipital (figura 3). Los ancianos muestran menos actividad *beta* en el lóbulo límbico y más oscilaciones *alfa* en los lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital, con respecto a los individuos de mediana



edad (figura 4). Por último, al comparar la actividad cerebral entre los jóvenes y los ancianos vemos un descenso significativo en la actividad *alfa* en estos últimos, especialmente a nivel del cúneo (lóbulo occipital). También se observan descensos de conectividad entre regiones

temporo-occipitales y fronto-parietales (figura 5). Los cambios funcionales observados afectan a redes importantes en el estado de reposo y posiblemente están asociados a las variaciones provocadas por la edad en los procesos atencionales y cognitivos.

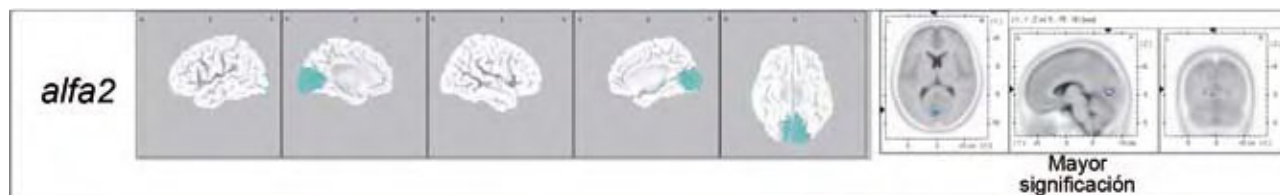
Figura 4. Mapas estadísticos eLORETA de la actividad *alfa1*, *alfa2* y *beta2* en ancianos vs. sujetos de mediana edad



Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de los voxels con diferencias significativas en densidad espectral ($p < 0.01$).

Envejecimiento cerebral: Principales rasgos edad y genotipo-dependientes

Figura 5. Mapas estadísticos eLORETA de la actividad *alfa2* en ancianos vs. sujetos jóvenes



Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de los voxels con diferencias significativas en densidad espectral ($p < 0.05$).

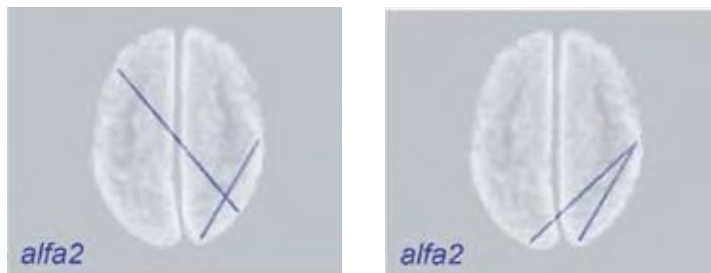


Diagrama eLORETA que ilustra las áreas corticales con una conectividad funcional *alfa2* significativamente disminuida (líneas azules) ($p < 0.01$)

En conclusión, la edad, así como los factores genéticos y epigenéticos tienen gran influencia sobre el cerebro. En concreto, la edad produce cambios de naturaleza no lineal en la actividad cerebral y disfunciones en las redes neuronales,

incluyendo el llamado “default mode network”, que ha sido identificado recientemente como un sistema particularmente importante en el mantenimiento del adecuado estado funcional del cerebro.



Iván Tellado

diagnosticodigital@eurospes.com



Referencias Bibliográficas:

1. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:30-40.
2. Kanchibhotla SC, Mather KA, Wen W, Schofield PR, Kwok JB, Sachdev PS. Genetics of ageing-related changes in brain white matter integrity - a review. *Ageing Res Rev* 2013;12:391-401.
3. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J* 2006;82:84-8.
4. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetics of Aging and Alzheimer's Disease: Implications for Pharmacogenomics and Drug Response. *Int J Mol Sci* 2015; 16:30483-543.
5. Mohan A, Mather KA, Thalamuthu A, Baune BT, Sachdev PS. Gene expression in the aging human brain: an overview. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:159-67.
6. Nagata K, Yamazaki T, Takano D, et al. Cerebral circulation in aging. *Ageing Res Rev* 2016;30:49-60.
7. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev* 2016;S1568-1637:30118-0.
8. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*. 2007;6:275-84.
9. Toescu EC, Verkhatsky A, Landfield PW. Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. *Trends Neurosci* 2004;27:614-20
10. Zdanys KF, Steffens DC. Sleep Disturbances in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38:723-41.



Impacto de la edad y otros factores de riesgo en la osteoporosis

Lola Corzo^a, Susana Rodríguez^a, Adriana Lanz^b, Lucía López^b

^aDepartamento de Bioquímica Clínica. Centro de Investigación Biomédica Euroespes, 15165 - Bergondo, A Coruña. España.

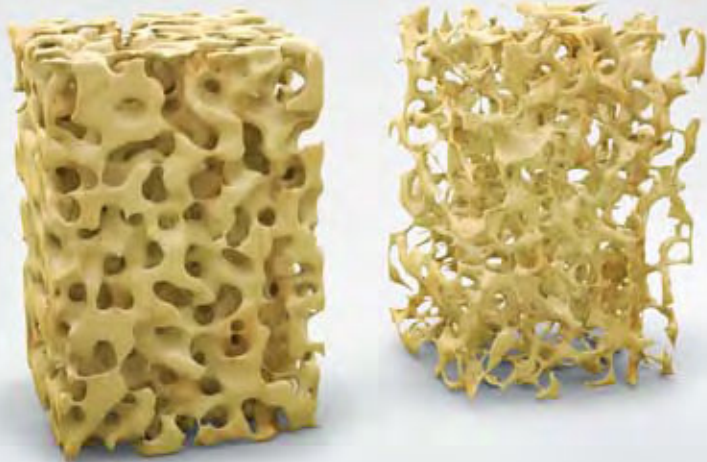
^bDepartamento de Diagnóstico por Imagen. Centro de Investigación Biomédica Euroespes, 15165 - Bergondo, A Coruña. España.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años, entre las que destacan las fracturas de vértebras, de la extremidad distal del antebrazo y de la proximal del fémur.

El hueso es un tejido en remodelación continua. Cuando se rompe el equilibrio entre formación y destrucción ósea, debido a cambios en la dieta, hormonales u otras causas, se pierden los minerales que mantienen la dureza y densidad características del hueso. Cuando la densidad ósea disminuye, se habla de **osteopenia**.

Cuando la pérdida es mayor y el hueso se debilita y tiene más riesgo de fractura, nos encontramos ante una **osteoporosis** (hueso poroso).

A pesar de que puede afectar a todo el mundo, el riesgo de desarrollar una osteoporosis aumenta con la edad y afecta más a mujeres que a hombres; también es más frecuente en las razas caucásicas y asiáticas. Según la *National Osteoporosis Foundation* (NOF), el 80% de personas que sufre osteoporosis son mujeres. Los hombres con niveles bajos de testosterona tienen **»** también mayor riesgo de enfermedad.



La osteoporosis es una “enfermedad silenciosa”. Mucha gente con riesgo de osteoporosis lo desconoce y no lo descubre hasta sufrir una fractura. Las complicaciones clínicas asociadas a la fractura por fragilidad u osteoporótica incluyen incremento en la morbilidad (dolor, discapacidad física, peor calidad de vida relacionada con la salud), en el riesgo de padecer nuevas fracturas (incluso en un corto período de tiempo) y en la mortalidad. Todas estas complicaciones impactan de manera importante a nivel clínico, social y económico y su trascendencia se incrementa dado el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados.



El riesgo de desarrollar una osteoporosis aumenta con la edad y afecta más a mujeres que a hombres

Una inadecuada ingesta de calcio y vitamina D durante la infancia, el uso de fármacos que contengan esteroides (no propiamente los empleados en el tratamiento del asma o de alergias), la anorexia, el sedentarismo, el tabaco y el exceso de alcohol son factores que aumentan el riesgo de osteoporosis a lo largo de la vida. Algunas enfermedades, como la enfermedad tiroidea, la enfermedad de Cushing, la artritis reumatoide, la enfermedad renal, el hiperparatiroidismo y el déficit de vitamina D también pueden tener efecto sobre la salud del hueso. Personas con antecedentes familiares de osteoporosis pueden tener mayor riesgo.

Diversos organismos como el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) y la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) han

publicado directrices acerca del cribado de la osteoporosis; en ellas recomiendan el cribado a todas las mujeres a partir de los 65 años de edad, y en algunos casos, en mujeres más jóvenes en función de sus factores de riesgo. La NOF además recomienda el cribado en varones a partir de los 70 años o entre los 50 y los 69 años en caso de presentar factores de riesgo.

Existen dos tipos de OSTEOPOROSIS:

Osteoporosis primaria o relacionada con la edad.

Se refiere a una osteoporosis desarrollada sin ninguna causa aparente. Es mucho más frecuente en mujeres, aunque también puede observarse en varones, especialmente en ancianos. En algunas mujeres, la pérdida de masa ósea se produce de manera muy rápida durante la menopausia. No obstante, en la mayoría de mujeres la osteoporosis no ocasiona fracturas hasta que no alcanzan los 60 o 70 años de edad. Se puede enlentecer la progresión de este tipo de osteoporosis cambiando el estilo de vida o con suplementos de vitamina D, calcio, magnesio o con fármacos que reduzcan la pérdida de masa ósea.

Osteoporosis secundaria. Hace referencia a la pérdida de hueso debida a otra causa. Afecta tanto a hombres como a mujeres y se puede deber a diversos trastornos como la artritis reumatoide, el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Cushing, la enfermedad renal crónica, el mieloma múltiple o fármacos como los antiépilépticos, los glucocorticoides o el litio. El tratamiento de la enfermedad de base o de la causa subyacente puede enlentecer la pérdida de densidad ósea en la osteoporosis secundaria.

Diagnóstico, prevención tratamiento de la osteoporosis

Aparte de las pruebas de imagen que determinan la densidad mineral ósea (DMO) existen otras pruebas de laboratorio que nos pueden ayudar al diagnóstico precoz, prevención y eficacia del tratamiento de la osteoporosis. El objetivo de las pruebas es saber si la persona presenta pérdida ósea o un desequilibrio en su remodelamiento óseo que acelere el desarrollo de la osteoporosis, está menopáusica y/o presenta déficits hormonales, o bien si tiene alguna enfermedad subyacente que pueda causar o empeorar la degeneración de masa ósea. Las pruebas también se pueden utilizar como cribado en personas que han tenido una fractura inexplicable y para monitorizar la respuesta al tratamiento

La medición de la DMO se realiza con la finalidad de diagnosticar la osteoporosis según los criterios actualmente establecidos, obtener información pronóstica sobre el riesgo de fractura y disponer de unos valores de partida que nos permitan monitorizar la evolución en pacientes con y sin tratamiento. La densidad ósea se considera actualmente la única prueba diagnóstica definitiva para la osteoporosis.

La DMO se define como la cantidad de masa ósea por unidad de volumen (densidad volumétrica) o por unidad de área (densidad de área) que puede ser medida *in vivo* con una gran variedad de técnicas densitométricas. La más utilizada, y considerada como técnica de referencia, es la absorciometría con rayos X de doble energía (DXA). La capacidad de la técnica para predecir fracturas se suele expresar como el riesgo relativo de fractura por cada desviación estándar de descenso en la medición del mineral óseo, lo que se conoce como *gradiente de riesgo*.

Los resultados de la medición de DMO se expresan como:

Índice T (T-score): Es el número de desviaciones estándar (DE) en relación con la media de DMO de adultos jóvenes de la misma población y grupo racial que el paciente. Es el índice aceptado por la OMS para la definición densitométrica de osteoporosis. El índice T en cuello femoral es la medida aislada de mayor importancia y básico a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Índice Z (Z-score): Es el número de desviaciones estándar con respecto a la media de DMO de personas de la misma edad, población y grupo racial. Es útil para el diagnóstico de osteoporosis secundaria, en mujeres premenopáusicas y en edad pediátrica.

Basándose en la medición de la DMO en columna, cuello femoral y cadera total (en ciertas circunstancias se puede utilizar el tercio distal del antebrazo no dominante) mediante técnica DXA la OMS estableció las siguientes definiciones:

- **Normal.** Un valor de DMO mayor que el correspondiente a 1 DE por debajo de la media de referencia de adultos jóvenes, tanto para hombres como para mujeres. Índice T > -1.
- **Osteopenia.** Un valor de DMO menor de 1 DE por debajo de la media de referencia para adultos jóvenes pero mayor que 2.5 DE por debajo de la misma. Índice T entre -1 y -2.5.
- **Osteoporosis.** Un valor de DMO de 2.5 DE o más por debajo de la media de referencia de adultos jóvenes. Índice T < -2.5. Si además el paciente ha presentado una o más fracturas por fragilidad se define como osteoporosis severa o establecida.

Es recomendable realizar la determinación de DMO en dos regiones diferentes para evitar interferencias habituales como calcificaciones vasculares, artrosis o escoliosis. Hay que tener



Una inadecuada ingesta de calcio y vitamina D durante la infancia, el uso de fármacos que contengan esteroides, la anorexia, el sedentarismo, el tabaco y el exceso de alcohol son factores que aumentan el riesgo de osteoporosis



también en cuenta que otras enfermedades pueden cursar con DMO baja y deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial, como la osteomalacia y el mieloma múltiple.

En mujeres perimenopáusicas un T-score < -2.5 DE se puede definir como osteoporosis.

En mujeres premenopáusicas, varones de edad inferior a 50 años y en niños, debe utilizarse el Z-score y no el T-score para informar de la masa ósea. Un Z-score de -2 ó inferior se define como baja masa ósea para la edad cronológica y un



Mucha gente con riesgo de osteoporosis lo desconoce y no lo descubre hasta sufrir una fractura

Z-score > -2 DE como masa ósea en rango esperado para la edad. En mujeres premenopáusicas y varones de menos de 50 años no se puede basar el diagnóstico de osteoporosis exclusivamente en T-score < -2.5 DE, exigiéndose la existencia de fractura por fragilidad.

El riesgo de fractura varía notablemente de unas poblaciones a otras, según la edad de los pacientes, grado de remodelamiento óseo y otros factores de riesgo. Por tanto, los valores de DMO deben utilizarse junto a la valoración de otros factores de riesgo de fractura para decidir si iniciar o no una intervención terapéutica.

Frecuencia de pérdida de masa ósea en población general

Conocer la frecuencia de osteoporosis resulta imprescindible a la hora de diseñar estrategias encaminadas a mejorar la salud de la población. Actualmente los criterios de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) para la realización de la DMO son los más aceptados en la práctica clínica por su amplio abordaje de la problemática de la osteoporosis. Estos incluyen:

- Mujer de 65 o más años y varones de 70 ó más años de edad.
- Mujeres menopáusicas de menos de 65 años de edad y varones de menos de 70 años, con factores de riesgo para fractura.
- Mujeres perimenopáusicas con factores de riesgo clínico tales como bajo índice de masa corporal, fracturas previas o utilización de medicaciones osteopenizantes.
- Adultos que han sufrido fracturas por fragilidad.
- Adultos con enfermedades o medicaciones osteopenizantes.
- Cualquier persona en la que se esté considerando iniciar tratamiento farmacológico de la osteoporosis.



REFERENCIAS

Corzo L, Rodríguez S, Lombardi V, Alejo R, Cacabelos, R. Propiedades biológicas de Mineraxin. Gen-T 2013;8:31-40.

Corzo L, Rodríguez S, Alejo R, Fernández-Novoa L, Aliev G, Cacabelos R. E-MHK-0103 (Mineraxin™): A Novel Nutraceutical with Biological Properties in Menopausal Conditions. Curr Drug Metab. 2016 Oct 14

MineraXin Plus

NUTRACÉUTICO

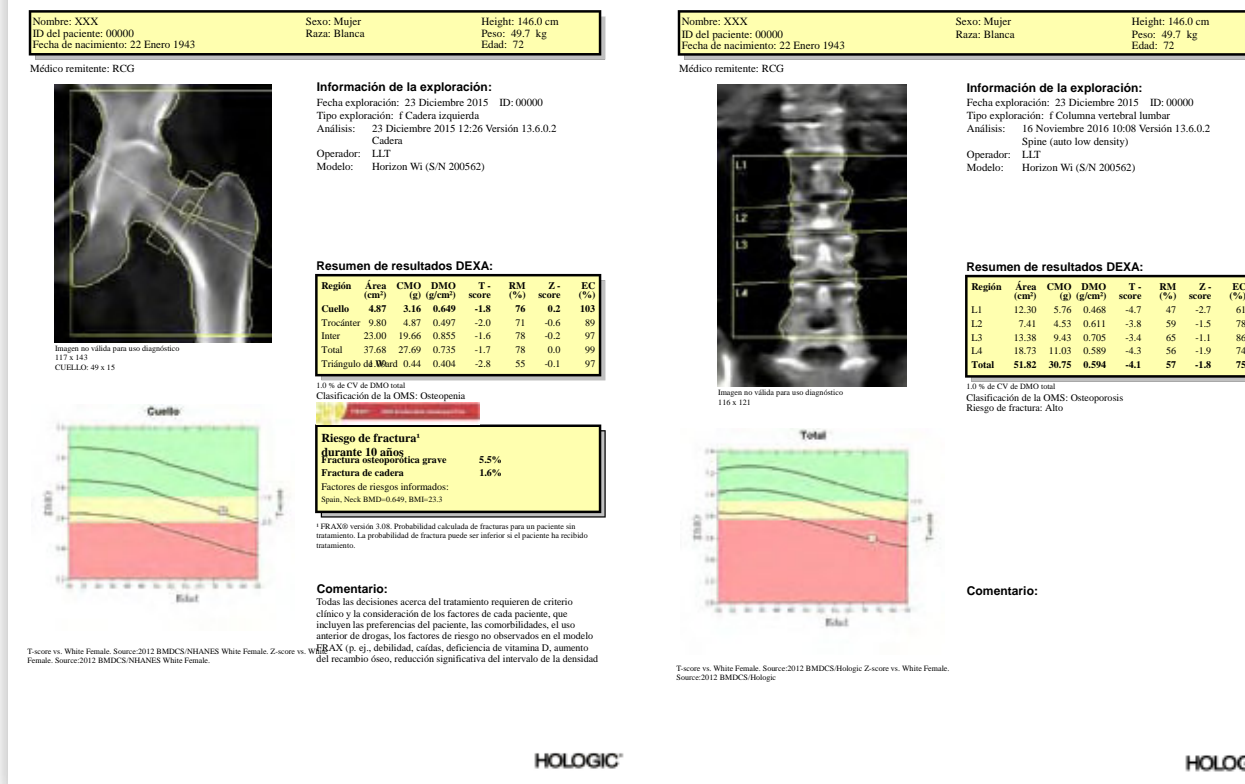
*Huesos
más sanos*

- Regula los niveles de calcio en sangre.
- Favorece la absorción y utilización del calcio y fósforo.
- Mantiene los huesos y la función muscular en condiciones óptimas.
- Reduce el riesgo de caídas asociado a la inestabilidad postural y debilidad muscular.
- Ayuda al mantenimiento normal de los dientes.
- Mantiene el sistema inmunológico en condiciones adecuadas para una buena salud y una respuesta inflamatoria sana.
- Regula el proceso de regeneración o división celular.


Vitamina
D₃

*Complemento alimenticio
Extracto natural de origen marino*

Figura 1. Modelos de informe de estudio de DMO en cadera y columna lumbar



- Cualquier persona en tratamiento si se considera importante monitorizar el efecto del mismo.
- Cualquier adulto que no esté recibiendo tratamiento si la evidencia de pérdida ósea (clínica o radiográfica) lleva a considerar su inicio.

Con el fin de valorar la frecuencia por edades y género de los diferentes grados de pérdida ósea (osteopenia y osteoporosis) en nuestra población, hemos hecho una revisión de los estudios de densitometría ósea realizados en nuestro centro en el último año. Hemos seleccionado población general sin aplicación de criterios de inclusión que pudieran limitar la amplitud de la muestra. Han sido incluidos 159 sujetos, de los cuales 37 eran hombres (edad: 54±19 años) y 122 mujeres (edad: 63±15 años). Todos los pacientes incluidos fueron posteriormente agrupados según sexo (mujeres/

hombres mayores de 40 años) y edad (rango 1: 0-40 años; rango 2: 40-60 años; rango 3: 60-70 años; rango 4: 70-90 años) para la realización del análisis estadístico.

De forma sistemática, en nuestra unidad de densitometría se analiza la DMO (g/cm²) en la columna lumbar (L1-L4) y en el tercio proximal del fémur (cuello femoral y cadera total) mediante DXA (Horizon Wi by Hologic, Waltham, Estados Unidos). Se aplican los criterios diagnósticos de la OMS para adscribir a las pacientes a las categorías normal (T-score > -1 DE), osteopenia (T-score entre -1 y -2,5 DE) y osteoporosis (T-score < -2,5 DE). Aunque habitualmente se informa el diagnóstico de cada estudio densitométrico por región, como aconseja la ISCD, para este estudio consideramos el peor de los dos diagnósticos como diagnóstico final (Figura 1).

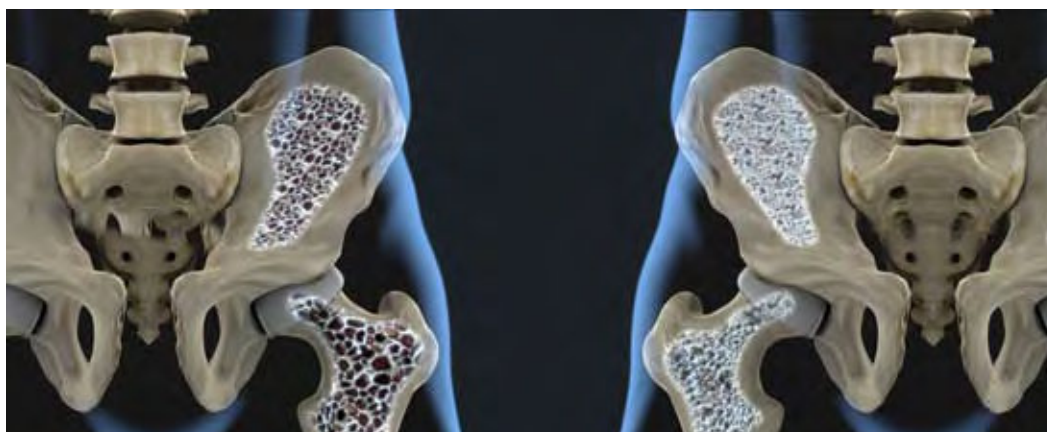
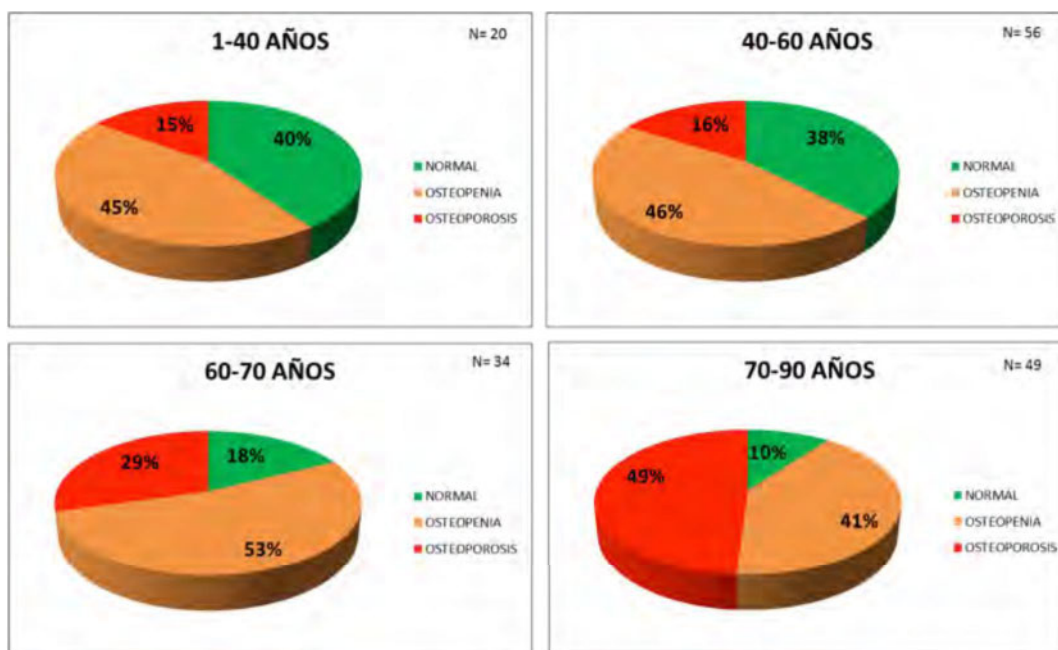
Resultados

Según nuestros resultados la pérdida ósea aumenta con la edad, como así se referencia en la bibliografía y estudios poblacionales de otros grupos. Los porcentajes de sujetos que presentaban pérdida ósea y masa ósea conservada según rango de edades fueron los siguientes:



Aparte de las pruebas de imagen que determinan la DMO existen otras pruebas de laboratorio que nos pueden ayudar al diagnóstico precoz, prevención y eficacia del tratamiento de la osteoporosis

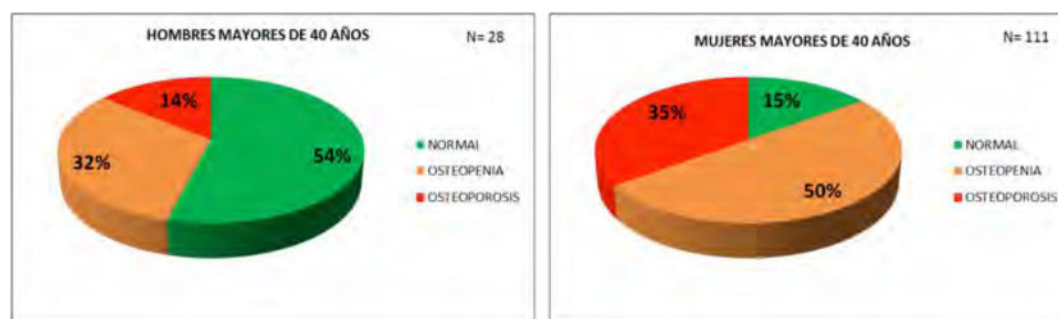
Figura 2. Distribución de pérdida de masa ósea en nuestra población por edades



Seleccionando solo los sujetos mayores de 40 años, observamos que las mujeres presentaban mayor pérdida ósea que los hombres, prácticamente el doble para osteopenia y más del

doble para osteoporosis. La conclusión del análisis es limitado por la heterogeneidad de los grupos, siendo significativamente mayor el número de mujeres que el de hombres (Figura 3).

Figura 3. Distribución de pérdida ósea entre hombres y mujeres



Comparando los estudios de masa ósea en diferentes regiones observamos que:

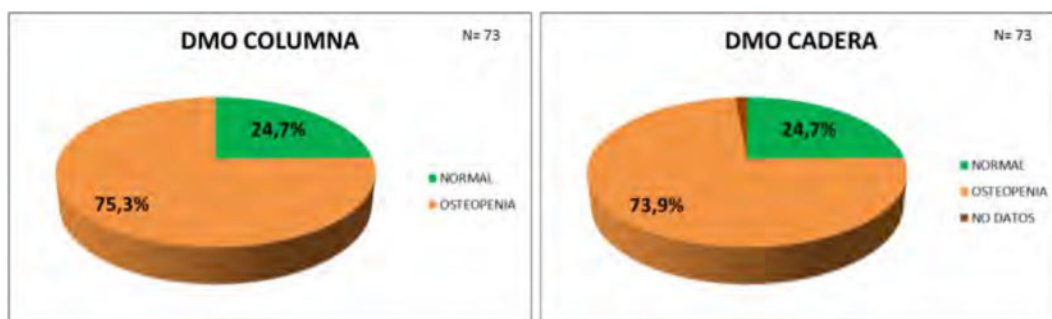
- i) El 43,3 % de nuestra población presentó discrepancias entre las dos regiones.
- ii) De todos los pacientes con diagnóstico final de osteopenia, el 75,3% fue clasificado de osteopenia en el estudio de columna lumbar y el 73,9% en el estudio de cadera (Figura 4).

- iii) De los pacientes diagnosticados de osteoporosis, el 73,9% presentaban osteoporosis en columna lumbar mientras que solo el 58,7% la presentaban en cadera (Figura 4).

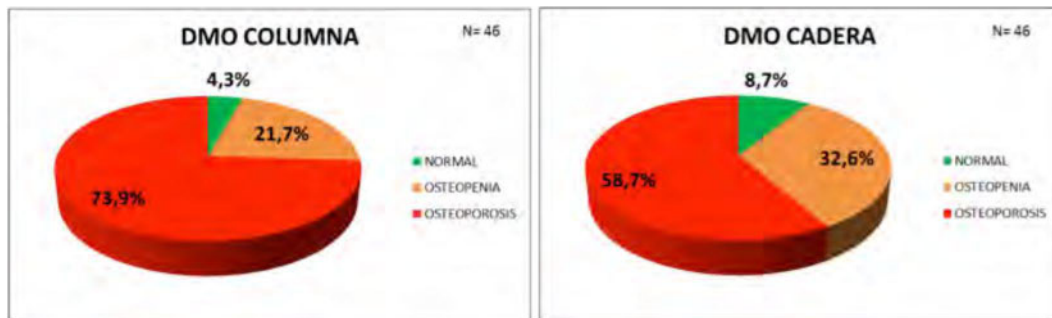
Según nuestros datos la densitometría en columna parece más sensible para el diagnóstico de osteoporosis mientras que para el diagnóstico de osteopenia ambas presentaron una sensibilidad similar.

Figura 4. Discrepancias y sensibilidad de los estudios de densitometría por regiones

Diagnóstico final: OSTEOPENIA



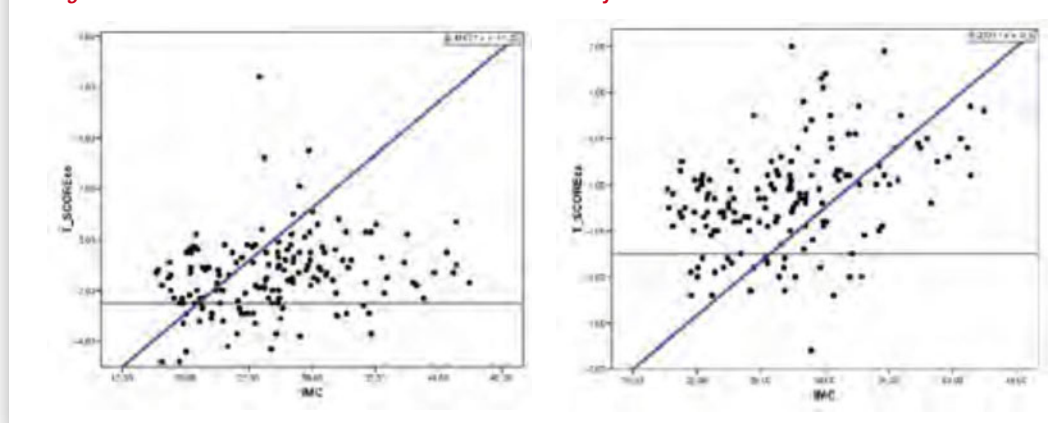
Diagnóstico final: OSTEOPOROSIS



Finalmente, al analizar el índice T-score en columna lumbar y cadera, como dato recomendado por la OMS para la clasificación del status óseo, frente al índice de masa corporal (IMC) observamos una significativa correlación positiva, ligeramente más intensa en cadera (Figura 5). Con estos datos podemos

concluir que el IMC bajo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la osteoporosis en nuestra población coincidiendo con otros grupos científicos. Actualmente, el IMC se incluye como uno de los factores clínicos de riesgo mayor en los documentos de consenso de la osteoporosis.

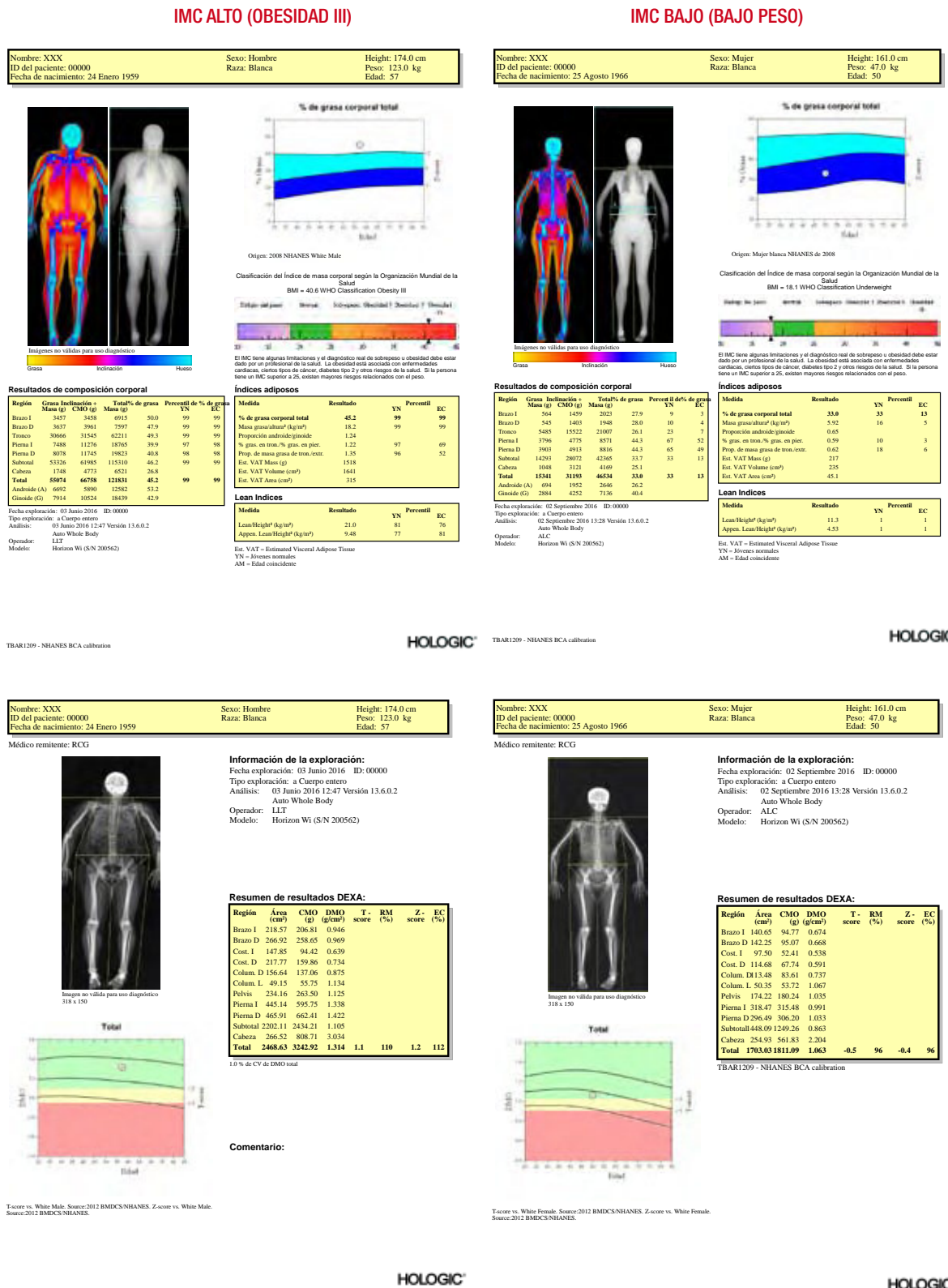
Figura 5. Correlación del índice T-Score en columna lumbar y cadera frente a IMC



El equipo DXA incorporado a nuestra unidad nos ofrece también la posibilidad de realizar estudios densitométricos de cuerpo entero y

análisis de composición corporal con porcentaje de grasa total e índices adiposos.

Figura 6. Exploración DXA de cuerpo entero y estudio de composición corporal en personas con diferente IMC





Lola Corzo

analisis@euroespes.com

Conclusiones

Nuestro estudio confirma que la pérdida de masa ósea se incrementa con la edad y es mayor en mujeres. Personas con valores bajos de IMC tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis y, en consecuencia, fracturas por fragilidad. Estos datos apoyan la medida de masa ósea como herramienta útil en el diagnóstico y prevención de la patología ósea en sujetos mayores de 60 años, especialmente en mujeres, para los cuales se duplica el riesgo de osteoporosis y osteopenia. ■

Referencias Bibliográficas:

1. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15(9):1028-34.
2. Caamaño Freire M, Graña Gil J, Hernández Rodríguez I, Mosquera Martínez JA, Romero Yuste S. Osteoporosis. Documento Consenso del Grupo de osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clin* 2014;75(Supl.1): S5-S23.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359-81.
4. El Maghraoui A, Mouinga Abayi DA, Rkain H, Mounach A. Discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. *J Clin Densitom* 2007;10(2):153-6.
5. ISCD official positions—adult. Connecticut: The International Society for Clinical Densitometry (ISCD), 2015. (Accessed October 7, 2016, at <http://www.iscd.org/official-positions/>).
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23-57.
7. Martínez-Aguilá D., Gómez-Vaquero C., Narváez J., Romera M., Rozadilla A. Nolla J.M. Diferencias en la frecuencia de osteoporosis según la región esquelética evaluada. Análisis de 987 mujeres posmenopáusicas remitidas a una unidad de densitometría. *Reumatol Clin* 2009;5(2):63-65.
8. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.

Genética y estrabismo



Carlos Sevillano, Ángela Casas

Unidad de Neuro-oftalmología. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto de Ciencias Médicas y Medicina Genómica. 15165- Bergondo, La Coruña, España.

Son muchos los padres que se preguntan si su hijo pequeño (o su futuro hijo nonato) podrá padecer estrabismo, o con cuánta probabilidad podrá hacerlo. Muchos de ellos padecen estrabismo/ambliopía (ojo vago) y desconocen si eso es un factor que puede acrecentar esta frecuencia. Pues bien, como tantas cosas en medicina, el estrabismo tiene causas externas pero también una carga genética conocida.

Aclaremos el término *estrabismo*. Se trata de una falta de alineación de los ojos^{1,4}, habitualmente hacia afuera (exotropía) o hacia adentro (endotropía), aunque también

los hay verticales y oblicuos. El nistagmo es un tipo de alteración motora, muchas veces hereditario/genético, que puede considerarse una patología similar.

El estrabismo es un problema de alineación ocular, casi siempre de ambos ojos (aunque uno de ellos sea el director, que vea mejor y por ello el cerebro lo escoge como el que debe fijar la mirada, y parece que el niño sólo tuerza uno de los ojos). Su principal problema es la ambliopía: falta de desarrollo visual del ojo estrábico que, de no ser corregida antes de los 10 años (edad llamada del “adulto” ➤



estrabológico”), no puede ser recuperada. Dicha ambliopía es asintomática (el pequeño no se va a quejar de no ver por uno de sus ojos), de ahí la importancia de realizar la *primera revisión a los 3-4 años* aproximadamente.



el estrabismo tiene causas externas pero también una carga genética conocida

Es un fenómeno fundamentalmente de niños aunque también existe el estrabismo *del adulto*: típicamente parálisis de un nervio (por infartos cerebrales, en diabéticos, por traumatismos...) que hace que un músculo ocular pierda fuerza y el ojo se desvíe. No nos referiremos en adelante a ellos, pues aunque la genética siempre está presente (por ejemplo, predisposición para ser diabético) constituyen otro apartado muy diferente. Mientras un estrabismo de un niño se trata con gafa, oclusiones (parche) y a veces cirugía; los del adulto son eminentemente quirúrgicos (ya sea cirugía convencional o toxina botulínica). Otra diferencia importante entre ambos es que un estrabismo en un niño produce ambliopía (el cerebro anula una vía visual) pero en el adulto no hay tal anulación y se produce diplopía (visión doble).

La mayoría de los estrabismos son *concomitantes*^{1,4}, esto es, tuercen lo mismo en cualquier posición de la mirada (si su niño mete el ojo derecho hacia dentro, lo hace igual mirando a la derecha, que de frente o hacia arriba). Los *incomitantes*⁴ son más raros, siendo en ellos claramente importante la genética y habiendo genes ya estudiados en relación (Tabla 1).

Tabla 1. Estrabismo incomitante, genes relacionados

Estrabismo incomitante	Gen asociado
Oftalmoplejia externa crónica progresiva	ANT1, POLG, c10orf2
Síndrome Kearns Sayre	A3243G
Síndrome Brown	CHN1
Síndrome Duane	DURS1 (2q31), también 8q13, 4q, 22q
Síndrome Moebius	SOX14 en 3q23
Fibrosis congénita de músculos extraoculares	KF21A (12p11.2), ARIX (11q13)

Imagen 1. El síndrome de Brown, también un estrabismo incomitante, se ha asociado a alteración en el gen CHN 1



Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Sep;248(9):1351-7

Dentro de los factores externos que influyen un estrabismo^{1,4}, hay causas que tienen un componente genético importante y por ende influyen la aparición de un estrabismo de manera *secundaria*. Por ejemplo, una catarata congénita es una causa típica de exotropía sensorial (muchos genes³, típicamente *CRYAA/21q22.3* o *GJA3/13q11-q12*), del mismo modo que anomalías congénitas hereditarias que causen cualquier alteración de la transparencia de medios oculares, acabarán generando una exotropía si no se corrige a tiempo (anomalía de Peters o síndrome Axenfeld-Rieger (mutación en el gen *PITX2* del cromosoma 4q25), distrofia endotelial congénita hereditaria (cromosoma 20), glaucoma congénito (gen *CYP1B1* en el locus *GLC3A* del cromosoma 2p21) u otras con medios transparentes como aniridia (gen *PAX6* del cromosoma 11p13), amaurosis congénita de Leber (gen *RPE65*) o vitreorretinopatía exudativa familiar (locus *FEVR1* del cromosoma 11), o de modo global los albinismos, y la mucopolisacaridosis.

Pero en este apartado las causas más importantes a las que nos referimos (y las más frecuentes también) son las *refractivas*; es decir, alteraciones de graduación^{1,4}. La miopía se relaciona con exotropías y, por encima de todo, la hipermetropía con endotropías. El paradigma de esto son las endotropías acomodativas¹: estrabismos (hacia dentro) cuya corrección es simplemente colocar una gafa de hipermetropía adecuada.

Son muchos los genes relacionados con miopía e hipermetropía². Como es lógico, con los avances de estudio genético cada vez se descubren más asociaciones (Tabla 2).



La ambliopía es asintomática (el pequeño no se va a quejar de no ver por uno de sus ojos), de ahí la importancia de realizar la primera revisión a los 3-4 años aproximadamente

Considerando unos padres sin otros factores de riesgo (sin mucha miopía/hipermetropía, sin enfermedades oculares, etc...) diremos que la probabilidad de padecer estrabismo, en general

Tabla 2. Loci identificados para miopía e hipermetropía aprobados por HUGO Gene Nomenclature Committee

Gen	OMIM	Localización citogenética	Severidad de miopía (dioptrías)	Edad de inicio (años)
<i>MYP1</i>	310460	Xq28	-7 a -11	1,5 a 5
<i>MYP2</i>	160700	18p11.31	-6 a -21	6,8 (media)
<i>MYP3</i>	603221	12q21-q23	-6 a -15	5,9
<i>MYP4</i>	608367	7q36	-13 (media)	
<i>MYP5</i>	608474	17q21-q22	-5,5	8,9
<i>MYP6</i>	608908	22q12	-1	
<i>MYP7</i>	609256	11p13	-12 a +7	
<i>MYP8</i>	609257	3q6	-12 a +7	
<i>MYP9</i>	609258	4q12	-12 a +7	
<i>MYP10</i>	609259	8p23	-12 a +7	
<i>MYP11</i>	609994	4q22-q27	-5 a -20	<4
<i>MYP12</i>	609995	2q37.1	-7 a -27	<12
<i>MYP13</i>	300613	Xq23-q25	-6 a -20	<4
<i>NNO1</i>	600165	11p	+7,75 a +22	
<i>NNO2</i>	605738	11q23.3		
<i>MFRP</i>	609459	11q23.3	+8 a +25	

OMIM: online Mendelian Inheritance in Man

Imagen 2. Endotropía ojo izquierdo, 15°



y para una población estándar, es de 3-5%⁵. Si contamos que familiares de primer grado padecen estrabismo, el riesgo aumenta hasta 3-5 veces más. En un estudio con 7100 niños, se comprobó también que la endotropía es 3 veces más frecuentes que la exotropía y que un 30% de niños presentan historia familiar. Además, se constató un 80% de concordancia en monocigotos y 40% en dicigóticos (es

decir, si un gemelo padece estrabismo es muy probable que su hermano tenga el mismo tipo de desviación). Los factores de riesgo para presentar estrabismo se exponen en la tabla 3, sin contar con la genética. Se ha encontrado⁶ un gen con herencia autosómica recesiva, el gen *STBMS1* (cromosoma 7p22.1), con penetrancia incompleta y expresividad variable, responsable de dicha alteración.

Imagen 3. Estrabismo vertical, en este caso postraumático.



Carlos Sevillano
seviojos@hotmail.com

Tabla 3. Factores de riesgo para padecer estrabismo según Parikh

Factores de riesgo	
Refractivos	Hipermetropía
Maternos	tabaco, edad >35años
Étnicos	Caucásica para endotropía, Asia-áfrica para exotropías
Neonatales	<1500 gramos al nacer, hidrocefalia, síndrome de Down, parálisis cerebral

Referencias Bibliográficas:

1. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy Ophthalmology 2006-2007; Section 6.
2. Young TL, Metlapally R, Shay AE. Complex Trait Genetics of Refractive Error. Arch Ophthalmol 2007;125(1):38-48.
3. Shiels A, Hejtmancik JF. Genetic Origins of Cataract. Arch Ophthalmol 2007;125(2):165-73.
4. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. J Med Genet 2004;41(9):641-6
5. Engle EC. Genetical Basis of Congenital Strabismus. Arch Ophthalmol 2007;125(2):189-95.
6. Parikh V, YY Shugart YY. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(21):12283-88.



Sinusitis en Diagnóstico por imagen

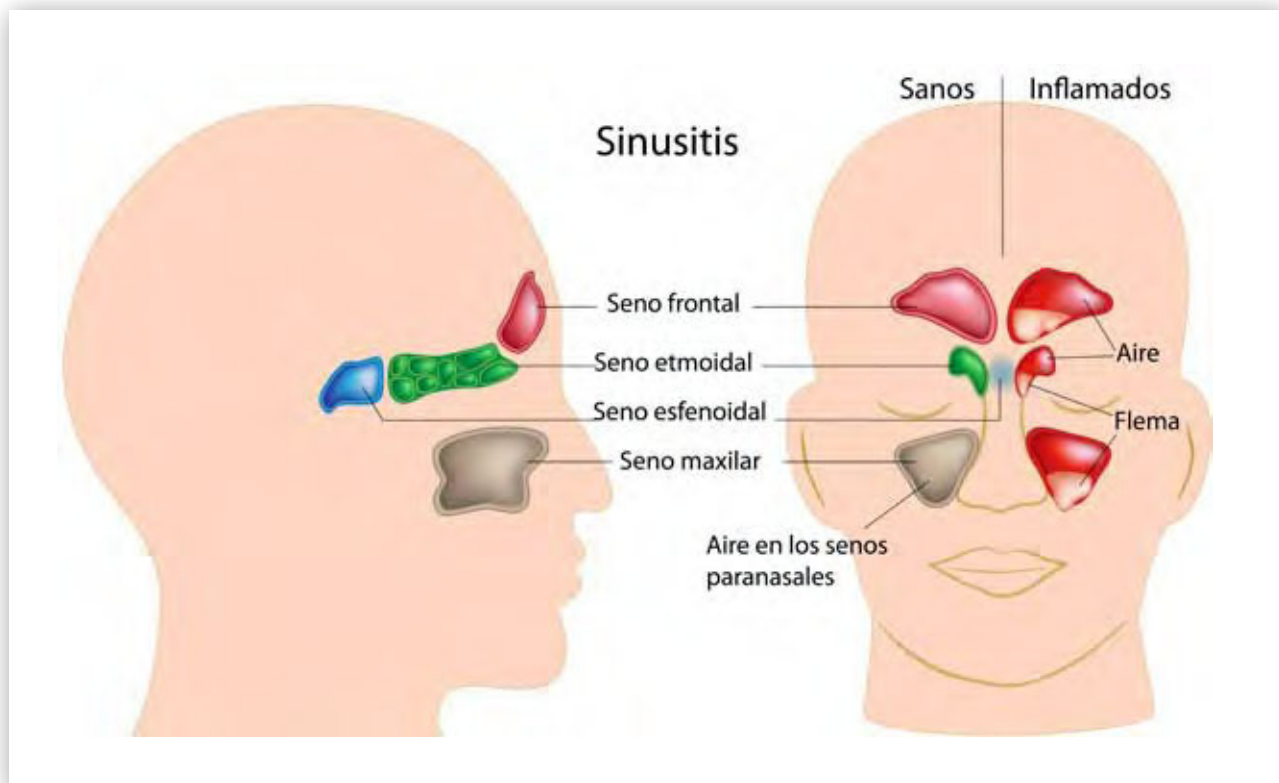
Lucía López Toja, Adriana Lanz Candamio

Departamento de Neuroimagen. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. 15165 - Bergondo, La Coruña. España.

La sinusitis es la inflamación de los senos paranasales, que son un conjunto de cavidades aéreas localizadas por detrás de la frente, los huesos de la nariz, las mejillas y los ojos. Estas cavidades intervienen en la producción de secreción mucosa que drena por la nariz. Por lo general, en condiciones normales, el “moco” puede salir con ayuda de los cilios (vellos que se sitúan en el interior de las aberturas paranasales) y el aire puede circular en estas cavidades. El problema viene cuando estas cavidades o espacios se ven bloqueados o acumulan demasiado moco. Entonces las

bacterias y microorganismos tienen un ambiente apropiado para multiplicarse, generando así inflamación y dolor.

El tratamiento de esta patología se realiza a través de cuidados personales y/o tratamiento con fármacos siendo poco frecuentes las complicaciones, pero en el caso de darse afectan a estructuras anatómicas de gran importancia como son órbita, calota y cavidad craneal. Dichas complicaciones pueden ser: celulitis orbitaria, meningitis, osteomielitis, etc. >



Causas

La secreción excesiva de moco suele ocurrir cuando una persona sufre resfriados o alergias. Los senos también se pueden ver bloqueados por otras causas: pólipos nasales, tabique nasal desviado o cuando los cilios no logran sacar el moco de forma adecuada. También hay factores que pueden incrementar el riesgo de padecer sinusitis, como por ejemplo ir a guarderías, cambios de altitud (volar o bucear), tabaquismo, etc.

Síntomas

Entre los síntomas más comunes tenemos:

- Dolor de cabeza o tensión en la parte superior de la nariz, por encima de las cejas.
- Fiebre.
- Fatiga.
- Tos, congestión.
- Mal aliento o pérdida del sentido del olfato.



Diagnóstico

Aunque las sinusitis suelen ser de fácil diagnóstico, a veces se pueden necesitar pruebas de imagen: Resonancia magnética de senos paranasales, TAC de senos o radiografía de senos.

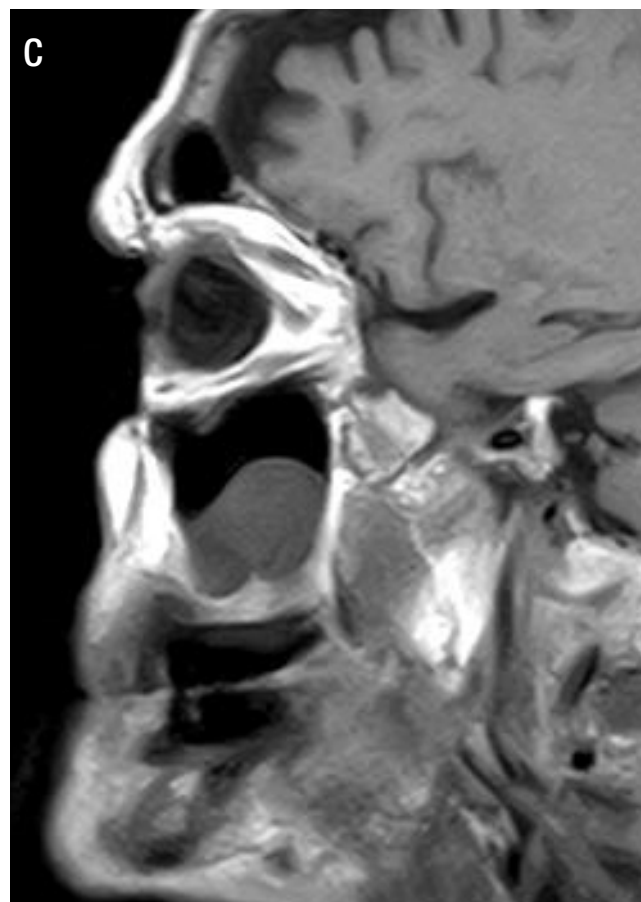
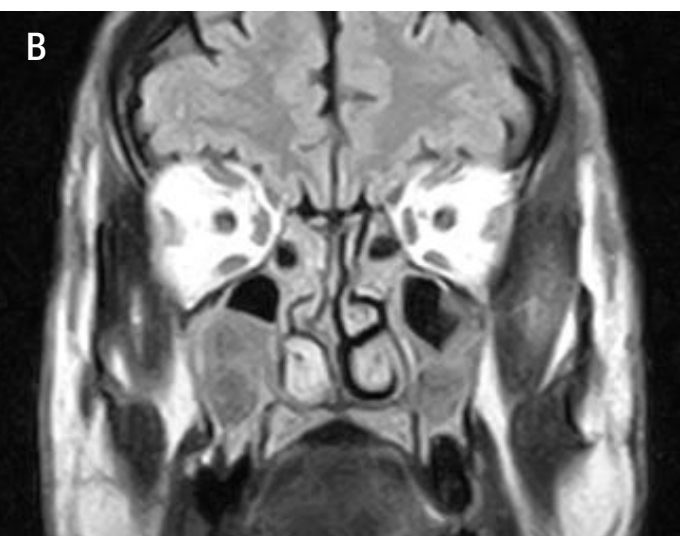
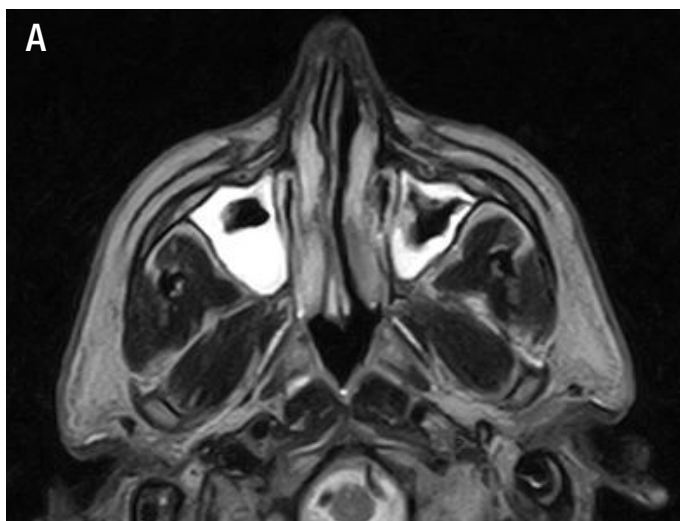
La **resonancia magnética de senos paranasales** es un estudio que crea imágenes detalladas de los espacios llenos de aire en el interior del cráneo.

Este examen **no necesita ninguna preparación previa**, por lo que el paciente se la podría realizar en cualquier momento; el tiempo de duración de la prueba sería alrededor de **25 minutos**; además, no utiliza radiación ionizante y produce docenas de imágenes en diferentes planos del

espacio sin mover al paciente. Después del estudio se puede hacer **vida normal**.

El **TAC de senos paranasales** es un estudio que sí **utiliza radiación ionizante** pero se realiza en distintas posiciones del paciente. Como ventaja frente a la resonancia podemos decir que en el TAC el hueso se visualiza mejor.

En la **radiografía de senos paranasales** también se utiliza **radiación ionizante** y fue la primera técnica de imagen utilizada para el diagnóstico de patología sinusal. Aunque es el estudio más rápido tanto en tiempo como en acceso, debemos reconocer las limitaciones en cuanto al diagnóstico por este tipo de imagen.



RMN senos paranasales:

A. Plano axial.

B. Plano coronal.

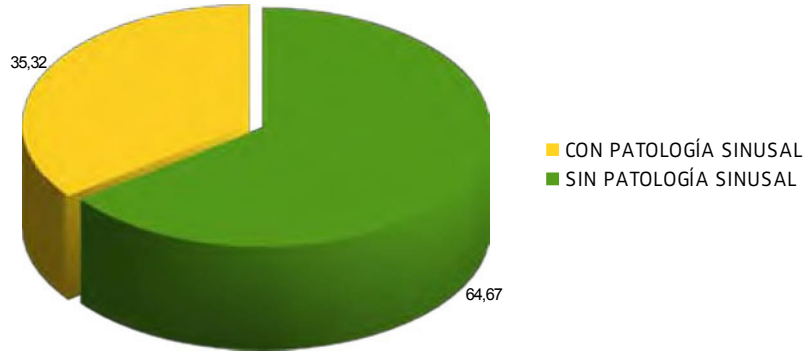
C. Plano sagital.

Sinusitis en Diagnóstico por Imagen

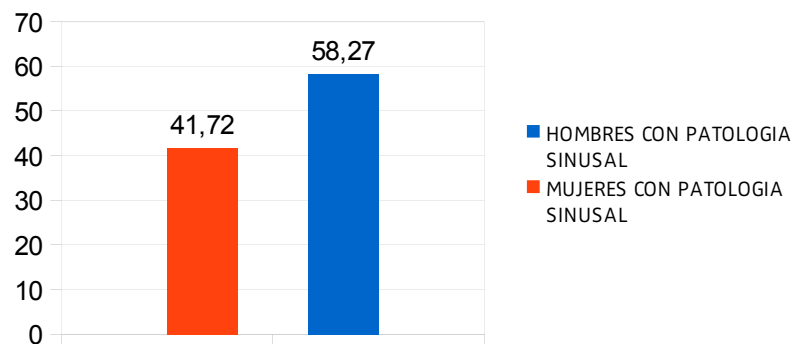
En el **Centro Médico Euroespes** hemos estudiado la incidencia de sinusitis diagnosticada por RMN en un total de **787 pacientes** entre los años 2015-2016.

La población estudiada incluía **437 mujeres** y **350 hombres**, con una media de edad de 50 años, incluyendo pacientes desde los 16-86 años de edad.

Del total de pacientes estudiados, **35,32%** padecían patología sinusal y **64,67%** no la padecían.



De los 278 pacientes que padecían esta patología, **41,72%** eran mujeres y **58,27%** eran hombres.



Línea Marina

C N 182745.6 **LipoEsar®**



Composición

E-SAR-94010*
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *S. pichardus*

Actividad

Regulación del colesterol y las grasas.
Salud cardiovascular.

C N 182743.2 **DefenVid®**



Composición

E-JUR-94013*
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *T. trachurus*

Actividad

Potenciación de la inmunidad.

C N 182739.5 **AntiGan®**



Composición

E-CONGERINE-10423*
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *C. conger*

Actividad

Regulación del crecimiento celular normal.

C N 182747.D **MineraXin®**



Composición

E-MHK-0103*
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *M. galloprovincialis*

Actividad

Regulación hormonal.

C N 182742.5 **CabyMar®**



Composición

E-CAB-94011*
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *S. scombrus*

Actividad

Mejora energética.

C N 182746.3 **MineraXin Plus+®**



Composición

E-MHK-0103* + D₃
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *M. galloprovincialis*

Actividad

Regulación hormonal y huesos sanos.

C N 182744.9 **HepatoSar®**



Composición

E-SAR-94010* + C. SOLYMUS
Lipoproteínas extraídas de la especie marina *S. pichardus* + extracto de *C. solymus*

Actividad

Protección hepatobiliar y mejora del tránsito intestinal.

Línea Vegetal

C N 182738.8 **Animón Complex®**



Composición

Extracto de *Ch. quinua*
+ Hierro + Vit. B12 + Ácido Fólico

Actividad

Mejora del metabolismo celular.

C N 182740.1 **AtreMorine®**



Composición

E-PodoFavale-15168*
Extracto Ultrapuro de *V. faba* + Vit. E

Actividad

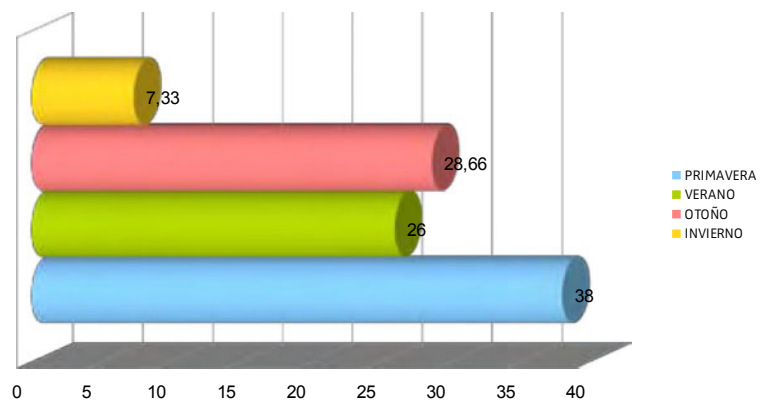
Mejora de la psicomotilidad dopa-dependiente.

Hemos creado tres grupos de edades para ver donde tiene más incidencia esta patología y hemos obtenido los siguientes resultados:

0-30 años	30-60 años	60 años en adelante
10,43%	44,24%	45,32%



En lo referente a la estación del año en la que se dan más casos de sinusitis, hemos obtenido los siguientes resultados:



Lucía López

radiodiagnostico@eurospes.com



Adriana Lanz

radiodiagnostico@eurospes.com

Conclusiones

Según lo observado y de acuerdo a la población estudiada podemos decir que la patología sinusal se presenta más habitualmente en primavera y otoño, afectando más a personas de más de 60 años y de sexo masculino. ■



SENSIBILIDAD ALIMENTARIA:

¿Qué alimentos causan más problemas en nuestra población?

Lola Corzo, Susana Rodríguez

Departamento Bioquímica Clínica. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. 15165 - Bergondo, La Coruña. España.

¿Qué es la Sensibilidad Alimentaria o Intolerancia alimentaria?

La **Sensibilidad o Intolerancia Alimentaria** es una reacción inmunológica adversa de nuestro organismo frente a ciertos alimentos que podrían estar causándonos problemas crónicos frecuentes sin sospecharlo.

Nosotros preferimos utilizar el concepto de Sensibilidad Alimentaria para evitar confusión con las Intolerancias Alimentarias “clásicas” debidas a un problema en el metabolismo de un alimento o gru-

po de alimentos y no a una reacción inmunológica exagerada como veremos más adelante.

La **Sensibilidad Alimentaria** es una respuesta del sistema inmune incluida en las denominadas reacciones de hipersensibilidad tipo I y II. Varios estudios científicos postulan que la sensibilidad a los alimentos puede estar vinculada con el incremento de los anticuerpos IgG por parte del sistema inmunitario tras la ingesta de determinados alimentos. En condiciones normales, estos anticuerpos forman complejos con las proteínas de los alimentos. El sistema inmunológico elimina posteriormente estos complejos sin que ➤

se produzca ningún efecto adverso. Si los sistemas digestivo o inmunológico se encuentran comprometidos, estos complejos pueden penetrar en la circulación depositándose por todo el organismo y provocando inflamación, lo que puede causar infinidad de síntomas como fatiga, síndrome de colon irritable, hinchazón, migraña u obesidad. En esta situación, el organismo considera que los alimentos son un "problema". Los síntomas pueden prolongarse durante varios días o más y con frecuencia son intermitentes, lo que dificulta la identificación de los alimentos que el organismo tiene problemas para procesar. La sensibilidad a los alimentos no debe confundirse con la alergia a los mismos.

Por lo tanto, una respuesta elevada de anticuerpos IgG podría indicar la presencia de una hipersensibilidad a ese alimento. En la mayoría de los casos, la eliminación de estos alimentos de la dieta (alimentos positivos), supondría el cese de las reacciones de hipersensibilidad y, en consecuencia, la desaparición de los síntomas derivados de ellas.

Son muchas las personas que han experimentado importantes mejorías tras eliminar por completo los alimentos reactivos o positivos. Estudios recientes de pacientes afectados de síndrome de colon irritable reportan un efecto beneficioso de una dieta de evitación de alimentos para los que se había encontrado un grado de IgG elevado. Si tras modificar la dieta conforme a los resultados del análisis no se consigue ninguna mejora, entonces es posible que la sensibilidad mediada por IgG a los alimentos no sea la causa de los síntomas; en tal caso se recomienda la consulta con un médico especializado.

¿Qué diferencia hay entre ALERGI - SENSIBILIDAD - INTOLERANCIA ALIMENTARIA?

En los últimos 15 años se han duplicado a nivel mundial los casos de reacciones adversas a los alimentos. Existen tres tipos de reacciones alimentarias frecuentes y es importante tener clara la diferencia entre ellas: alergias, intolerancias y sensibilidad alimentaria. Su origen y mecanismo de acción es totalmente diferente y a menudo se suelen confundir (Tabla 1).

Aquí exponemos básicamente las principales diferencias:

ALERGIA ALIMENTARIA

- Fácil de detectar
- Reacción extrema y rápida
- Permanentes, en la mayoría de los casos
- Síntomas evidentes, en algunos casos graves
- Afectan a la Inmunoglobulina E

SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

- Tardan en ser detectadas
- Reacción leve y crónica
- Reversibles
- Síntomas ambiguos y poco localizados
- Afectan a la Inmunoglobulina G y otras

INTOLERANCIA ALIMENTARIA

- Afecta al metabolismo del alimento, déficit o disfunción de un enzima en muchos casos
- No suele tratarse de una reacción inmunológica
- Síntomas habitualmente digestivos, entre otros.



Tabla 1. Características de las principales reacciones adversas a los alimentos

	ALERGIA ALIMENTARIA	SENSIBILIDAD ALIMENTARIA	INTOLERANCIA A LA LACTOSA	CELIAQUÍA (Intolerancia al gluten)
Ig involucrada	IgE	IgG	Lactasa (enzima)	IgA
Mecanismo	Cascada IgE- Histamina y otros mediadores de alergia	Reacción inflamatoria (inmunocomplejos)	Falta de metabolización de la lactosa por deficiencia de lactasa	Daño en mucosa intestinal por autoanticuerpos
Prueba solicitada	<ul style="list-style-type: none"> - IgE total - Histamina - IgE específica a alérgeno sospechoso o rast múltiple a varios alérgenos - Pruebas cutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> - IgGs frente diferentes alimentos (panel más o menos amplio de alimentos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba del hidrógeno espirado - Lactest (xilosa) orina - Mutación en <i>LPH</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Ac anti-transglutaminasa IgA - Ac anti-gliadina IgA - Tipaje HLA
Reacción	Aguda (2ª respuesta a alérgeno más fuerte)	Crónica	Crónica	Crónica
Síntomas	<p>Respiratorios Moqueo o congestión nasal Estornudos Asma (dificultad para respirar) Tos Sibilancia Trastornos respiratorios</p> <p>Cutáneos Inflamación de labios, boca, lengua, cara y/o la garganta (angioedema) Urticaria Erupciones o enrojecimiento Picazón (prurito) Eczema</p> <p>Gastrointestinales Dolor abdominal Diarrea Náuseas Vómitos Cólicos Hinchazón</p> <p>Sistémicos Shock anafiláctico (shock generalizado grave)</p>	<p>Respiratorios Rinitis, tos, bronquitis, asma</p> <p>Cutáneos Eccemas, urticaria, dermatitis, acné</p> <p>Digestivos Sensación de hinchazón, digestiones pesadas, estreñimiento, diarreas, llagas en la boca, acidez, colon irritable</p> <p>Articulares Rigidez, dolor</p> <p>Generales Fibromialgia, cansancio, depresión, hiperactividad, ansiedad, jaquecas, retención de líquidos</p>	<p>Flatulencia, dolor y diarrea.</p>	<p>Diarrea, pérdida de peso, fatiga, irritabilidad, dolor abdominal</p> <p>Niños Síntomas de desnutrición, entre ellos problemas de crecimiento</p>
Tratamiento	Dependiendo de la gravedad de la reacción necesita medicación e incluso acudir a urgencias en casos severos	Eliminar alimentos positivos	Eliminar alimentos con lactosa	Dieta sin gluten

¿Cómo se detecta la sensibilidad alimentaria?

Mediante técnicas inmunológicas se analiza cada alimento por duplicado. Existen varias técnicas pero la última tecnología utilizada para la realización de estas pruebas es la de microarray, que permite incluir una amplia lista de alimentos en el mismo test.

¿Cómo se evalúan las respuestas a cada alimento?

Cuanto mayor sea la concentración de anticuerpos IgG específicos detectados en la muestra, mayor será la intolerancia o hipersensibilidad del organismo a ese alimento, ya que el sistema inmunológico está presentando una reacción superior a los niveles considerados como normales.

¿Cómo se manifiesta la sensibilidad

La sensibilidad alimentaria puede estar relacionada con numerosos problemas de salud:

- Trastornos gastrointestinales: síndrome de colon irritable, colitis, estreñimiento.
- Trastornos dermatológicos: eczemas, acné, psoriasis, dermatitis atópica.
- Trastornos psicológicos: ansiedad, fatiga, depresión, hiperactividad.
- Trastornos respiratorios: rinitis, asma, dificultad respiratoria.
- Trastornos neurológicos: cefaleas, migraña, mareo, vértigo.
- Otros: obesidad, artritis, hipoglucemia, procesos inflamatorios, fibromialgia.

¿Qué información me proporciona el test de intolerancias?

La prueba nos informa de aquellos alimentos que generan una reacción de hipersensibilidad en el organismo y que pueden estar asociados

con patologías crónicas de las que no se ha encontrado otra causa orgánica.

Los informes suelen incluir un listado de alimentos reactivos que se deben de eliminar de la dieta y alimentos alternativos a aquellos alimentos esenciales para facilitar la nueva pauta dietética. Algunos centros, como es nuestro caso, ofrecen adicionalmente un plan personalizado teniendo en cuenta los resultados de cada individuo.

¿Qué alimentos causan con mayor frecuencia sensibilidad alimentaria?

En un estudio en 302 personas realizado en nuestro laboratorio encontramos que los lácteos (vaca, oveja y cabra), el trigo y la clara de huevo son los alimentos que con mayor frecuencia provocan hipersensibilidad clara, aunque cualquier alimento que contenga antígenos proteicos podría ser candidato a provocar este tipo de reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por inmunocomplejos.

El estudio se ha realizado en población general española recopilando datos de pacientes durante los últimos 3 años. Los test fueron realizados con técnica de microarray incluyendo 206 alimentos por duplicado. Ninguno de los pacientes incluidos tomaban antihistamínicos, corticoides o algún medicamento que pudiera provocar interferencias en los resultados.

RESULTADOS

En cada uno de los 302 pacientes incluidos hemos encontrado algún tipo de sensibilidad aunque en algunos casos eran reacciones débiles o inciertas.

En la tabla adjunta (tabla 2) se detalla la frecuencia de todos los alimentos encontrados como positivos en las muestras analizadas. Se calcularon las frecuencias agrupándolas según el grado de sensibilidad (Incierta, Clara y Muy clara) que presentaban. Adicionalmente se calculó la frecuencia total para cada alimento (Incierta + clara + muy clara) y la frecuencia solo de las reactividades claras (clara + muy clara). Aquellos alimentos que ninguno de los participantes presentaron como positivos no fueron incluidos en el estudio.

Según estos datos y teniendo en cuenta solo las reactividades clara y muy clara, los lácteos de vaca fueron los más inmunogénicos (51% de pacientes) seguidos del trigo (48.7%), clara de huevo (48.4%), lácteos de oveja (45.7%) y lácteos de cabra (37.7%).



Existen tres tipos de reacciones alimentarias frecuentes y es importante tener clara la diferencia entre ellas: alergias, intolerancias y sensibilidad alimentaria

Tabla 2. Frecuencia de alimentos causantes de reacciones de hipersensibilidad en población general

FRECUENCIA DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS					
ALIMENTO	GRADO DE HIPERSENSIBILIDAD				
N= 302	INCIERTA	CLARA	MUY CLARA	TOTAL	CLARA + MUY CLARA
	%	%	%	%	%
Abadejo	1,7	1,0	1,0	3,7	2,0
Agar agar (E-406)	9,3	6,6	4,3	20,2	10,9
Aguacate	1,3	0,0	0,0	1,3	0,0
Albahaca	1,7	1,0	0,3	3,0	1,3
Albaricoque	1,3	0,7	0,0	2,0	0,7
Alcachofa	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Alcaparras	2,3	4,3	1,0	7,6	5,3
Alga espagueti	7,0	3,6	1,0	11,6	4,6
Alga espirulina	2,0	1,0	0,0	3,0	1,0
Alga wakame	7,0	4,3	1,3	12,6	5,6
Algarroba	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Almeja	7,0	1,0	1,7	9,7	2,7
Almendra	18,2	15,2	11,3	44,7	26,5
Aloe vera	8,9	3,0	1,0	12,9	4,0
Alubia blanca	14,9	16,2	3,6	34,7	19,8
Alubia pinta	24,8	7,3	1,3	33,4	8,6
Amaranto	6,0	5,6	0,7	12,3	6,3
Anacardo	19,9	13,6	5,0	38,5	18,6
Anchoa/Boquerón	0,7	0,3	1,0	2,0	1,3
Apio	8,6	2,3	0,0	10,9	2,3
Arándano rojo	1,0	2,0	0,3	3,3	2,3
Arenque	5,3	1,0	0,3	6,6	1,3
Arroz	11,6	11,3	6,3	29,2	17,6
Atún	2,3	1,0	0,0	3,3	1,0
Avellana	14,2	19,2	3,6	37,0	22,8
Avena	5,6	10,6	8,3	24,5	18,9
Azafrán	1,0	0,3	0,0	1,3	0,3
Azúcar de caña	6,3	0,7	0,0	7,0	0,7
Bacalao	3,0	1,7	0,0	4,7	1,7
Berberechos	1,7	1,0	0,7	3,4	1,7
Berenjena	1,0	0,3	0,3	1,6	0,6
Besugo	0,7	1,3	0,3	2,3	1,6
Brécol	6,0	1,7	0,0	7,7	1,7
Boniato/Batata	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Caballa	5,3	2,6	0,3	8,2	2,9
Cacahuete	16,2	14,2	3,0	33,4	17,2
Cacao	3,0	2,0	1,0	6,0	3,0
Café	4,0	2,0	0,3	6,3	2,3
Calabacín	2,0	2,0	0,0	4,0	2,0
Calabaza	4,0	1,7	0,3	6,0	2,0
Calamar	3,0	2,0	1,3	6,3	3,3
Canela	0,7	0,3	0,0	1,0	0,3
Cangrejo de mar	11,3	7,6	0,3	19,2	7,9
Caracol de mar	4,3	0,7	0,0	5,0	0,7
Carne de buey	4,0	0,3	0,0	4,3	0,3
Carne de caballo	1,0	0,3	0,0	1,3	0,3
Carne de cerdo	1,0	0,3	0,3	1,6	0,6
Carne de Conejo	1,7	0,0	0,0	1,7	0,0
Carne de res	1,0	0,3	0,3	1,6	0,6
Carne de ternera	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0

FRECUENCIA DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS					
ALIMENTO	GRADO DE HIPERSENSIBILIDAD				
N= 302	INCIERTA	CLARA	MUY CLARA	TOTAL	CLARA + MUY CLARA
	%	%	%	%	%
Carpa	1,3	1,7	0,0	3,0	1,7
Castaña	1,0	0,7	0,0	1,7	0,7
Cebolla	3,6	1,0	0,0	4,6	1,0
Centeno	5,6	7,3	1,3	14,2	8,6
Cerezas	2,6	2,0	0,3	4,9	2,3
Champiñón	7,3	7,6	0,7	15,6	8,3
Chile rojo	2,3	0,0	0,0	2,3	0,0
Chufas	20,9	3,6	0,0	24,5	3,6
Ciruela	12,9	7,0	1,7	21,6	8,7
Clara de huevo	21,9	33,8	14,6	70,3	48,4
Coco	0,0	1,0	0,0	1,0	1,0
Col lombarda	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Cola	36,1	19,5	1,3	56,9	20,8
Coles de Bruselas	3,0	1,7	0,0	4,7	1,7
Coliflor	0,3	0,7	0,0	1,0	0,7
Cordero	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Dátil	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Emperador/Pez espada	0,7	0,3	0,3	1,3	0,6
Endivias	0,0	0,3	0,0	0,3	0,3
Escalonia	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Espárrago	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Espelta	4,3	4,0	3,6	11,9	7,6
Espinacas	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Frambuesa	0,7	1,3	0,0	2,0	1,3
Gamba/langostino	4,0	2,3	1,3	7,6	3,6
Garbanzo	0,3	0,7	0,0	1,0	0,7
Ginkgo biloba	6,3	6,6	2,3	15,2	8,9
Ginseng	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Girasol/Aceite de Girasol	15,9	20,2	6,0	42,1	26,2
Granada	6,3	7,3	0,0	13,6	7,3
Grosella roja	0,7	0,3	0,0	1,0	0,3
Guayaba	5,0	0,3	0,0	5,3	0,3
Guisante	18,5	8,9	0,0	27,4	8,9
Habas	5,6	5,6	2,3	13,5	7,9
Hierbabuena	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Higo	14,2	1,3	0,0	15,5	1,3
Hojas de cilantro	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Jengibre	6,6	0,3	0,0	6,9	0,3
Judías Verdes	2,3	1,0	0,0	3,3	1,0
Kiwi	1,0	0,3	0,0	1,3	0,3
Lácteos de búfala	0,0	0,3	0,0	0,3	0,3
Lácteos de Cabra	10,3	19,5	18,2	48,0	37,7
Lácteos de Oveja	17,9	27,2	18,5	63,6	45,7
Lácteos de Vaca	12,6	18,2	32,8	63,6	51,0
Langosta/Boga-vante	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Lechuga	1,0	0,3	0,0	1,3	0,3
Lenguado	8,9	4,6	1,0	14,5	5,6
Lentejas	5,3	5,6	2,6	13,5	8,2

Sensibilidad Alimentaria: ¿Qué alimentos causan más problemas en nuestra población?

FRECUENCIA DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS					
ALIMENTO	GRADO DE HIPERSENSIBILIDAD				
N= 302	INCIERTA	CLARA	MUY CLARA	TOTAL	CLARA + MUY CLARA
	%	%	%	%	%
Levadura de Cerveza	20,2	16,2	1,7	38,1	17,9
Levadura de Pan	8,9	7,0	13,2	29,1	20,2
Lima	3,6	3,0	0,3	6,9	3,3
Limón	3,0	1,7	0,3	5,0	2,0
Lubina	3,0	2,6	1,0	6,6	3,6
Lucio	1,3	1,3	0,7	3,3	2,0
Maíz/Aceite de Maíz	18,2	25,2	5,3	48,7	30,5
Malta	35,1	12,9	0,3	48,3	13,2
Mandarina	3,0	1,3	1,3	5,6	2,6
Mango	3,0	1,0	0,0	4,0	1,0
Manzana	0,7	0,3	0,0	1,0	0,3
Mejillón	10,6	1,7	0,3	12,6	2,0
Melocotón	1,0	0,3	0,0	1,3	0,3
Melón	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Menta	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Merluza	0,3	0,7	0,0	1,0	0,7
Mero/Perca	1,3	2,0	0,7	4,0	2,7
Mijo	0,0	0,3	0,0	0,3	0,3
Mostaza	9,3	7,3	0,7	17,3	8,0
Nabo	0,7	0,7	0,0	1,4	0,7
Naranja	5,0	5,0	2,3	12,3	7,3
Navaja	2,0	0,3	0,3	2,6	0,6
Nectarina	6,0	3,6	2,3	11,9	5,9
Nuez	2,6	2,3	0,0	4,9	2,3
Nuez de brasil	5,6	8,3	2,3	16,2	10,6
Nuez moscada	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0
Orégano	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Ostra	1,3	3,0	1,0	5,3	4,0
Papaya	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Patata	11,6	10,6	2,6	24,8	13,2
Pavo	1,3	0,0	0,0	1,3	0,0
Pera	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Pepino	4,3	1,3	0,0	5,6	1,3
Perejil	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Pimiento	1,0	1,0	0,3	2,3	1,3
Piña	2,0	2,0	0,0	4,0	2,0
Piñón	2,0	2,0	0,0	4,0	2,0
Pistacho	23,5	17,9	4,6	46,0	22,5
Plátano	0,0	0,0	0,3	0,3	0,3
Platija	2,0	1,3	0,3	3,6	1,6
Pomelo	0,7	1,7	0,3	2,7	2,0
Puerro	0,3	0,7	0,0	1,0	0,7
Pulpo	3,0	1,3	0,3	4,6	1,6
Quinoa	5,3	3,0	0,7	9,0	3,7
Rábano	10,6	1,0	0,0	11,6	1,0
Rape	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Remolacha	1,0	1,3	0,0	2,3	1,3
Repollo/Col	6,6	3,0	0,7	10,3	3,7
Rodaballo	0,7	1,0	0,0	1,7	1,0
Rúcula	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0
Ruibarbo	0,3	0,0	0,3	0,6	0,3
Salmón	3,6	2,3	0,0	5,9	2,3
Salvado de trigo	8,3	6,6	3,6	18,5	10,2

FRECUENCIA DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS					
ALIMENTO	GRADO DE HIPERSENSIBILIDAD				
N= 302	INCIERTA	CLARA	MUY CLARA	TOTAL	CLARA + MUY CLARA
	%	%	%	%	%
Sandía	2,0	1,3	0,0	3,3	1,3
Sardina	1,7	2,3	2,0	6,0	4,3
Semillas de anís	0,3	0,3	0,0	0,6	0,3
Semillas de colza	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0
Semilla de eneldo	0,0	0,7	0,0	0,7	0,7
Semillas de lino	6,6	5,6	1,7	13,9	7,3
Sémola de trigo duro	12,3	13,6	4,0	29,9	17,6
Sepia	2,6	2,0	0,7	5,3	2,7
Sésamo	0,7	0,0	0,3	1,0	0,3
Soja/Aceite de Soja	15,2	12,3	3,6	31,1	15,9
Té	0,7	0,7	0,0	1,4	0,7
Tomate	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0
Trigo	38,4	46,7	2,0	87,1	48,7
Trigo sarraceno/Alforfón	2,6	3,6	0,7	6,9	4,3
Trucha	2,3	3,6	1,3	7,2	4,9
Uva	1,3	0,0	0,0	1,3	0,0
Vainilla	1,0	0,7	1,0	2,7	1,7
Venado	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0
Vieira	3,6	2,3	1,7	7,6	4,0
Yema de huevo	29,5	8,3	1,7	39,5	10,0
Yuca	3,6	3,0	0,3	6,9	3,3
Zanahoria	6,6	1,0	0,0	7,6	1,0
Zarzamora	2,3	2,0	0,3	4,6	2,3

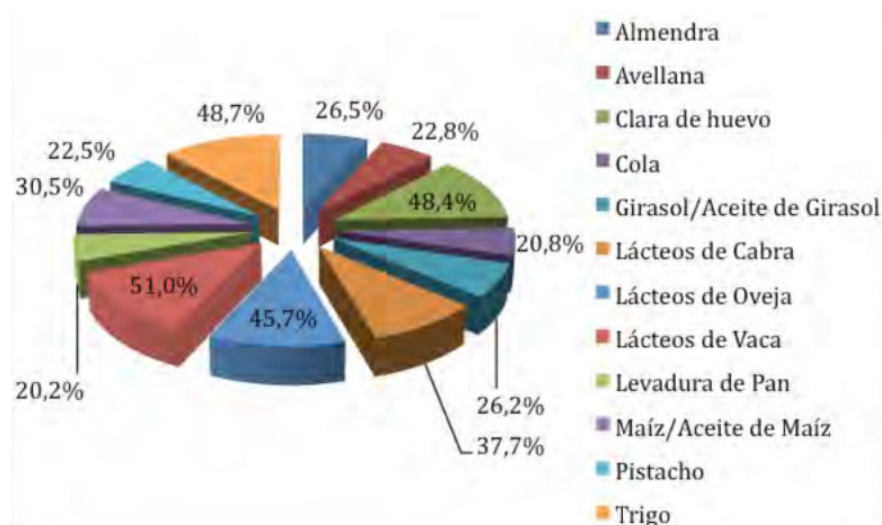




...teniendo en cuenta solo las reactividades clara y muy clara, los lácteos de vaca fueron los más inmunogénicos, seguidos del trigo, clara de huevo, lácteos de oveja y lácteos de cabra

En la figura 1 se muestran los 12 alimentos que aparecen con mayor frecuencia (> 20%) como causantes de hipersensibilidad alimentaria en porcentaje de pacientes que presentan sensibilidad clara y/o muy clara a ese alimento.

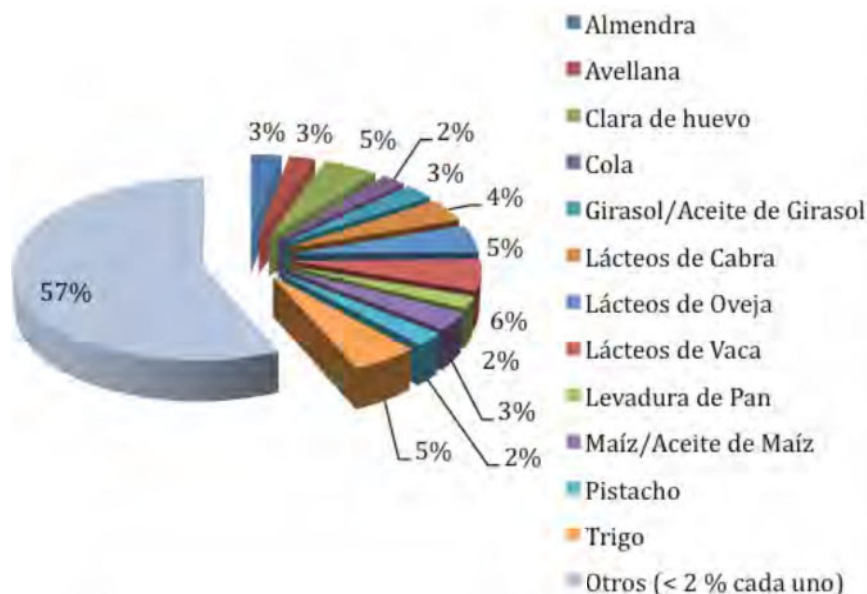
Figura 1. Alimentos que con mayor frecuencia causan hipersensibilidad alimentaria (datos en porcentaje de personas que presentan reactividad clara y/o muy clara a un alimento)



Si realizamos un análisis global de la distribución total de alimentos responsables de las reacciones de sensibilidad nos encontramos que de 206 alimentos solo 12 son causantes del 43% de

las reacciones claras y muy claras (Figura 2). El resto lo comprenden alimentos que causan menos de un 2% de reacciones de hipersensibilidad alimentaria adversas.

Figura 2. Distribución de intolerancias en población general (datos de frecuencias de sensibilidad a un alimento frente a total de alimentos causantes de sensibilidad)



Es curioso observar que en el caso de la avellana, cola, girasol/aceite de girasol, maíz/aceite de maíz, pistacho y trigo, a pesar de estar presentes como alimento reactivo en un alto porcentaje de pacientes, la mayoría de las reacciones se encuentran incluidas en el grupo incierto o moderado, presentando un porcentaje bajo de reacciones muy claras o fuertes. Por ejemplo, el trigo se presenta en un 87% de los pacientes analizados y realmente solo provocan una sensibilidad alta en un 2%.

Sin embargo, en el caso de los lácteos, sobre todo lácteos de vaca, y levadura de pan las reacciones muy claras suponen el grupo mayor. Por ejemplo, los lácteos de vaca presentan una sensibilidad total del 64%, de los cuales un 33% pertenecen a reacción muy clara o severa. En el caso de la clara de huevo la frecuencia total en pacientes es del 70% siendo un 15% la causante de reacciones muy claras.

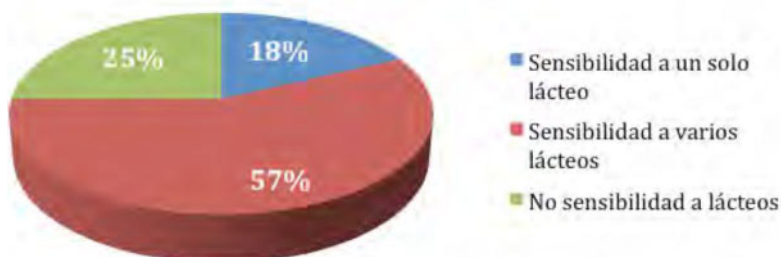
Este comportamiento es interesante a la hora de analizar los alimentos con mayor poder inmunogénico, capaces de producir mayor producción de anticuerpos IgG.



Los niños presentan un promedio de sensibilidad a los alimentos mayor que los adultos

También es de interés comprobar que aquellas personas que presentan intolerancia a un lácteo suelen presentar reacciones anormales a otros lácteos. Nuestros datos indican que el 76% de los pacientes con reacción positiva a lácteos lo presentan a más de un tipo de lácteos. Es habitual que el organismo de una persona reaccione a otros integrantes de la misma familia de alimentos. El riesgo para el mismo grupo de alimentos es mayor y se recomienda su eliminación a menos que se hayan analizado y su reacción sea negativa. En la figura 3 presentamos las frecuencias de poli-sensibilidad a lácteos encontradas en nuestro estudio.

Figura 3. Sensibilidad a lácteos en población general



Hipersensibilidad alimentaria en niños

Para conocer si el comportamiento de la respuesta de IgG frente a los alimentos en niños es similar a población general hemos extrapolado de nuestra base de datos los resultados de niños menores de 15 años. En un grupo de 33 niños observamos, en primer lugar, que presentan un promedio de sensibilidad a los alimentos mayor que los adultos (23 alimentos vs. 19 alimentos). En segundo lugar, el abanico de alimentos que causan sensibilidad en un porcentaje mayor al 20% es casi el doble, pasando de 12 alimentos en adultos a 23 (figura 4). Como se puede observar en las gráficas, muchos de estos alimentos dejan de producir reacción en la edad adulta, o reaccionan en menos del 20% de los casos, y solo 10 alimentos permanecen. Adicionalmente en adultos nos encontramos con 3 alimentos nuevos que no observamos en niños: cola, levadura de pan y maíz/aceite de maíz. La sensibilidad a los lácteos y a la clara de huevo es significativamente mayor en niños mientras que la sensibilidad al trigo, alta en adultos, disminuye considerablemente. Destaca el aumento de la avellana que pasa de un 22% a un 67% en niños.

La inmadurez del sistema digestivo y del sistema inmunológico a edades tempranas seguramente tenga mucho que ver en todo esto.

Sería de gran interés comprobar en nuestra población si esta respuesta anormal de IgG frente a los alimentos es proporcional a los síntomas encontrados en los pacientes y si la determinación de los anticuerpos es útil en la monitorización y recuperación de los pacientes como otros grupos han demostrado.

Según nuestros datos clínicos, sí es verdad que un alto porcentaje de pacientes mejoran sus síntomas cuando eliminan de su dieta los alimentos prohibidos o reactivos.

Test de Sensibilidad alimentaria



SENSIBILIDAD ALIMENTARIA



Analiza su respuesta frente a diferentes alimentos

SI TIENES ALGUNO DE ESTOS SÍNTOMAS PUEDES PADECER UN PROBLEMA DE SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

Tendencia a ganar peso, problemas digestivos (sensación de hinchazón, gases, estreñimiento,...) problemas respiratorios (rinitis, asma...) o dolores de cabeza, articulares, musculares.

Hoy, mediante un análisis de sangre, es fácil detectar cuáles son los alimentos que te perjudican. En este centro tienes a tu disposición el análisis más novedoso para valorar la sensibilidad alimentaria.

¿Por qué
S/+ ?
SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

1 **Máxima fiabilidad**

Se analiza cada alimento por duplicado con la tecnología más novedosa de microarray

Analiza su respuesta frente a 200 alimentos diferentes.

Ideal para dieta ovo-lácteo vegetariana (150 alimentos)

Dispone de un panel básico y económico que analiza los 88 alimentos más habituales de la dieta mediterránea

2 **Máxima rapidez**

Resultados en 4 días laborables

3 **Coste económico**

Elija la mejor opción entre nuestros paneles

S/+ **Básico+**
SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

88 Alimentos de dieta Mediterránea

S/+ **V150+**
SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

155 Alimentos de dieta ovo-lácteo vegetariana

S/+ **132+**
SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

132 Alimentos de dieta completa

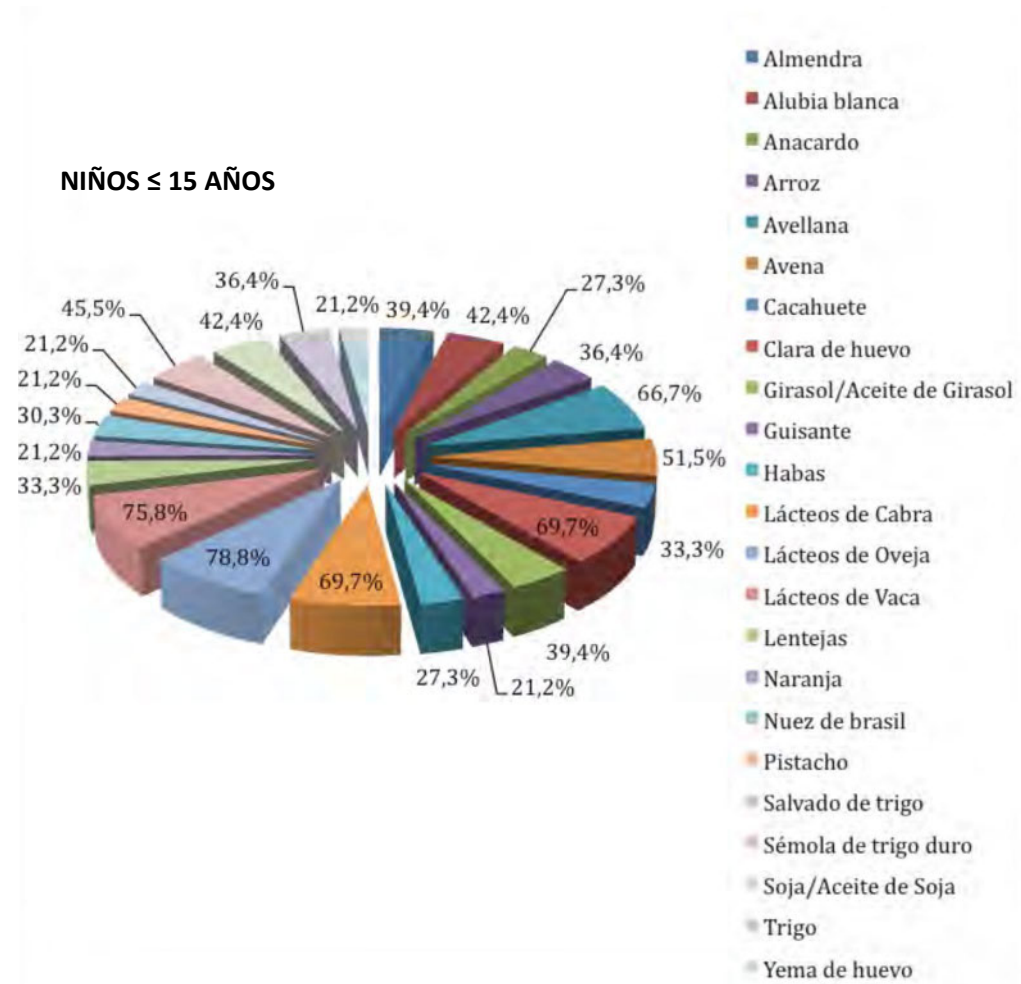
S/+ **200+**
SENSIBILIDAD ALIMENTARIA

206 Alimentos de dieta completa

 **eurospes**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Figura 4. Alimentos que con mayor frecuencia causan hipersensibilidad alimentaria en niños (datos en porcentaje de niños ≤ 15 años que presentan reactividad clara y/o muy clara a un alimento)



Lola Corzo

analisis@eurospes.com

Referencias Bibliográficas:

- Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):829-37.
- Anthoni S, Savilahti E, Rautelin H, Kolho KL. Milk protein IgG and IgA: the association with milk-induced gastrointestinal symptoms in adults. *World J Gastroenterol* 2009;15(39):4915-8.
- Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex* 2007;54(5):162-8.
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53(10):1459-64.
- Bentz S, Hausmann M, Piberg H, et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion* 2010;81(4):252-64.
- Hardman W, Hart G. Dietary advice based on food specific IgG results. *Nutrition & Food Science* 2007;37(1):16-23.
- Karakula-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, et al. The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. *Nutr Neurosci* 2014 Sep 30.
- Scott-Taylor TH, O'B Hourihane J, Strobel S. Correlation of allergen-specific IgG subclass antibodies and T lymphocyte cytokine responses in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(6):935-44.
- Virdee K, Musset J, Baral M, Cronin C, Langland J. Food-specific IgG Antibody-guided Elimination Diets Followed by Resolution of Asthma Symptoms and Reduction in Pharmacological Interventions in Two Patients: A Case Report. *Glob Adv Health Med* 2015;4(1):62-6.
- Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:800-7.

Cuidamos directivos:

predecir riesgos para ganar en salud

Matilde Fernández

Departamento de Calidad y Desarrollo. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. 15165 - Bergondo, La Coruña. España.

Cuidar el Cerebro es lo Más Inteligente

Los directivos de empresas representan un colectivo con riesgo de padecer problemas de salud relacionados con el estrés y la ansiedad generados por la carga de responsabilidad de sus puestos de trabajo y la presión a la que están sometidos.

Su estabilidad emocional y su equilibrio mental constituyen la clave de su éxito y marcan la eficacia de su gestión.

Sin embargo, los cerebros de las empresas e instituciones, cuidan poco de sus propios cerebros.

Cómo vive un directivo hoy en día

Las facultades profesionales y humanas de los directivos se ven amenazadas por la presión cotidiana de su actividad que determina su estilo de vida:

- Ritmo de vida acelerado que desencadena ansiedad y estrés.
- Toma de decisiones de riesgo con una gran carga de responsabilidad que derivan en situaciones de presión con posibles conflictos laborales.
- Excesos en las comidas que originan un desequilibrio nutricional.





- Pocas horas de descanso con rotura de ritmos circadianos asociadas a viajes y vuelos transoceánicos que inducen alteraciones hormonales y trastornos del sueño
- Problemas de atención al entorno familiar que desembocan en conflictos personales

Las consecuencias de este ritmo de vida son demoledoras, tanto para la persona como para la empresa donde desempeña sus funciones. El agotamiento físico y mental que origina el permanente estado de ansiedad y estrés, deriva en problemas de concentración, improductividad en horas de trabajo, pérdida de liderazgo, disminución de la competitividad y el consecuente deterioro de las relaciones personales.

Muchas veces se cree estar suficientemente sano y se mantiene una vida sociolaboral activa. Sin embargo, esta circunstancia de presión psicológica permanente convierte al ejecutivo en una persona de alto riesgo para sufrir determinados trastornos.



Los directivos de empresas representan un colectivo con riesgo de padecer problemas de salud relacionados con el estrés y la ansiedad

Predecir Riesgos para ganar en salud

Por orden de prevalencia (de mayor a menor), los trastornos más frecuentes detectados en directivos son:

- Exceso de colesterol y grasas en sangre.
- Enfermedades cardiovasculares, asociadas a hiperlipemia e hipertensión arterial.
- Enfermedades cerebrovasculares y riesgo de ictus o accidente cerebrovascular.
- Trastornos alimenticios que repercuten negativamente sobre la función hepática.
- Trastornos depresivos y ansiedad, que contribuyen a la inestabilidad emocional.
- Hipertensión arterial y riesgos asociados.
- Déficit metabólico especialmente de ácido fólico y vitamina B12.
- Hiperglucemia y diabetes mellitus tipo-II.
- Hipotiroidismo.
- Cáncer (pulmón, digestivo, próstata, mama).

Estos datos son el resultado de un estudio, que se basa en el análisis clínico de 192 ejecutivos españoles (126 hombres y 66 mujeres), concluyendo que la mayoría de ellos presenta trastornos de salud que pueden evolucionar en problemas más severos a medio y largo plazo.

El 30% de los directivos tienen un nivel alto de colesterol, el 20% presentan hipertensión y, aunque el porcentaje baja, muchos de ellos todavía son fumadores. Estos tres factores condicionan que en torno a un 10% de los altos ejecutivos padezcan en algún momento de su vida un ictus o accidente cerebrovascular, una enfermedad altamente incapacitante.

Los resultados del estudio revelaron también, que una cuarta parte de los directivos mostró resultados anormales en los electrocardiogramas y un 15% en los escáneres cerebrales.

Los planes de medicina predictiva permiten, mediante la integración de un análisis genético, detectar este riesgo a partir de las primeras señales, imperceptibles para el paciente, muchos años antes de que se llegue a desarrollar la enfermedad.

La medicina del futuro. La medicina genómica

La medicina predictiva va un paso por delante de la prevención y, en pocos años, supondrá un vuelco a la medicina tradicional. La utilización de tests genómicos permiten desarrollar un plan de salud individualizado para cada paciente, basándose en las características que vienen ya marcadas por su genoma.

El conocimiento de la secuencia del genoma humano ha revolucionado el campo de la medicina, ya que permite la detección de las modificaciones en la secuencia de ciertos genes responsables de muchas enfermedades, y ha permitido el desarrollo de una Medicina Genómica, que reconoce la predisposición genética de cada individuo para padecer enfermedades comunes tales como diabetes, asma, enfermedades vasculares (infarto de miocardio, ictus), demencias, enfermedades infecciosas o cáncer, entre muchas otras. De este modo, la Medicina Genómica permite una atención más precisa, personalizada y preventiva orientada a evitar o retrasar la aparición o el desarrollo de dichas enfermedades, y así disminuir las complicaciones asociadas a éstas. La Medicina Genómica integra la Farmacogenética, es decir, el patrón genético de cada individuo relacionado con la tolerancia y efecto de muchos medicamentos, lo que permite la posibilidad de desarrollar un tratamiento mucho más preciso y menos costoso.

Más del 80% de las enfermedades comunes en los adultos tienen su base en los genes y, por tanto, su desarrollo podría retrasarse o prevenirse mediante la utilización de tests genómicos que identifiquen la presencia de marcadores de riesgo para el desarrollo de estas patologías.



Un plan de salud adaptado específicamente a los ejecutivos

En el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes (CIBE) ofrecemos una solución a medida para las compañías que se preocupan por sus “cerebros” más notables y para los directivos que se interesan realmente por su salud, más allá del rutinario chequeo anual. Con el programa Cuidamos Directivos, somos pioneros en iniciar en España la línea que marcan las grandes compañías de Estados Unidos y Japón, que están haciendo de los planes de medicina predictiva el beneficio estrella en sus programas de retribución variable para sus ejecutivos.

Esta tendencia, que apenas está despuntando, superará en los próximos años a ventajas que muchos de los directivos ya consideran

obligaciones por parte de sus empleadores, como el coche de empresa o el plan de pensiones. Desde nuestra experiencia, en la que podemos contar ya a una decena de compañías de los principales sectores-banca, energía, distribución, petróleo...- la preocupación por la salud es el principal vínculo emocional que una empresa puede establecer con sus empleados y una de las mejores inversiones que puede realizar.

El programa Cuidamos Directivos desarrollado por EuroEspes supone, por tanto, un avance de lo que será la medicina del futuro. Su exhaustivo protocolo de pruebas propio, totalmente novedoso, incorpora las dos especialidades del centro: sistema nervioso central, en cuya investigación y tratamiento EuroEspes se ha convertido en referencia internacional; y la realización de tests genómicos, que colocan al centro a la vanguardia de toda Europa.



La medicina predictiva va un paso por delante de la prevención y, en pocos años, supondrá un vuelco a la medicina tradicional





La exclusividad de la medicina personalizada: su genética, su tratamiento

CUIDAMOS DIRECTIVOS

La prevención es el mejor método para lograr una vida larga y saludable

Primer paso: la Predicción

Todas las pruebas del programa de EuroEspes se concentran en tan sólo una jornada en el Centro Médico de Bergondo (A Coruña). El programa predice con varios años de antelación las enfermedades que pudiera desarrollar el paciente a partir de un completo estudio físico y genómico.



La preocupación por la salud es el principal vínculo emocional que una empresa puede establecer con sus empleados



www.cuidamosdirectivos.com



Los directivos son citados de manera individual iniciando el programa con el protocolo analítico (pruebas de bioquímica y hemograma; análisis de hormonas tiroideas, de orina y de histamina) y el electrocardiograma.

La consulta con el especialista aportará información sobre sus antecedentes familiares y clínicos, identificando los indicadores de riesgo y hábitos que les hacen candidatos a ciertos trastornos. A partir de esta información, se determina el protocolo de pruebas que van a practicarle.

Siempre se les realizan pruebas cerebrales específicas, cartografía cerebral, doppler transcraneal, topografía óptica y pruebas de neuroimagen como escáner cerebral, perfusión cerebral o resonancia.



El programa predice, con varios años de antelación, las enfermedades que pudiera desarrollar el paciente a partir de un completo estudio físico, psíquico y genómico

Posteriormente se detectan posibles marcadores genéticos de enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares así como otros marcadores de riesgo de enfermedades que hayan afectado a su familia o para las que el paciente pueda presentar una predisposición mayor: obesidad, diversos tipos de cáncer, hipertensión arterial, etc. Concluyendo con el estudio farmacogenético, que indica el tratamiento personalizado, en la dosis adecuada a cada individuo.

Segundo paso: la Prevención

Una vez detectados esos posibles problemas, un especialista planteará las estrategias de prevención o reorientación de la vida diaria que sean necesarias.

Conductas controlables en el día a día, como la adopción de hábitos alimenticios adecuados, la realización de actividad física regular o la eliminación de hábitos tóxicos pueden convertirse en arsenal terapéutico suficiente para mantener a los cerebros de las compañías a salvo de las enfermedades.

Sólo a un 2%, aproximadamente, de los pacientes se les diagnostica un riesgo alto de algún trastorno grave. La mayoría de las veces suele tratarse de riesgo de accidente cardiovascular. Ahora bien, este diagnóstico no tiene por finalidad amargarle la vida al paciente sino prolongársela o evitar que el problema se manifieste. Y con una edad inferior a los cincuenta años casi todos están a tiempo. Así, se evalúan sus hábitos y nutrición, se le presta asesoramiento en el manejo del estrés, el alcohol y el tabaco y en general, se les diseña un plan preventivo personalizado.

Más información:

www.cuidamosdirectivos.com



Matilde Fernández
calidad@eurospes.com





por Ramón Cacabelos
rcacabelos@gen-t.es

Al Pueblo

En tu nombre y en el de Dios se han cometido todo tipo de tropelías. Algunos dicen quererte tanto que por amor a sí mismos te matan; y, a pesar de todo, sobrevives; sigues siendo fuente de inspiración para poetas, moneda de cambio para políticos ruines y objetivo de podrida salvación para dictadores.

“El Pueblo”, “mi pueblo”... ¡qué bonita es la física de la palabra y qué compleja es la semántica! Eres tan viejo como la especie y nunca envejeces del todo. Eres tan parte de todo que nada ni nadie puede obviarte. Quizá la familia y tú seáis las dos cosas más importantes por las que casi todos vamos dando un poco de vida. Pero sufres vaivenes; pasas por épocas de abandono y decadencia. No te cuidas demasiado. En el fondo, eres tan humilde, tan común, que sólo te prestan atención en periodos electorales. Y tú, confiado unas veces, desinformado otras, otorgas poder, y la rueda del olvido sigue dando vueltas hasta el próximo plebiscito. Pero hay cosas que te afean; cuando te deslizas desde la moral a la ruindad, cuando sustituyes la razón por la fuerza, cuando te tiembla la balanza de la justicia...

Este es un siglo interesante en el que van cayendo muchos muros, en el que se desentieran reliquias fetichistas, en el que se viaja a cualquier parte sin moverte del sitio, en el que la gran aldea sufre crisis de gastroenteritis económica tóxica, en el que los grandes líderes escasean (porque casi todos están vendidos a algún interés), en el que el cibercrimen se pone de moda, en el que emergen los populismos descerebrados y caprichosos, en el que parece que nada es perenne... y merece la pena que te detengas a reflexionar sobre ti mismo. Un poco de introspección nunca viene mal. Cambiar de ropa es higiénico. Afeitarse (o depilarse) de vez en cuando oxigena la piel y te pone más suave al roce. Lavar los cacharros ayuda a que los bichos no invadan tu cocina. Un poco de lejía desinfecta y aromatiza el ambiente, aunque te provoque estornudos. Hay que quitar los viejos trastos de en medio para hacer espacio. Necesitamos espacio para un nuevo tiempo.

¿Por qué no empiezas a preguntarte por tu identidad? Las tres cosas que nunca puede descuidar un pueblo son su educación, el trabajo y la correcta elección



de quien le debe servir desde el gobierno. Cualquier error en estos tres pilares conduce al desastre, a la degradación, a la miseria, a la corrupción y a la autodestrucción.

De ti se han dicho muchas cosas, buenas y malas (como ocurre con todo lo importante). Tienes cierta fama de indomable. Ya Focílides (IV a.C.) decía que “el pueblo es siempre inconstante; no te fíes de él. El pueblo, el fuego y el agua no pueden ser domados nunca”. Puede que sea verdad; pero tampoco puedes comportarte como una cabra loca. Para Alphonse de Lamartine (1790-1869) un pueblo sin alma era solamente una multitud. Lo cierto es que cuando formas manada pierdes la cabeza y eres un poco peligroso. Por eso Francesco Petrarca (1304-1373) decía “seguid a los menos, y no al vulgo”. Tienes que admitir que una multitud sin cabeza es como una estampida de búfalos en el cañón del Colorado; y que necesitas cierta orientación para conducirte con mesura en la dirección que más te conviene. Tu gran ventaja es que eres tan rico que, ocultos en tu grandeza, hay unos pocos que realmente se preocupan por ti. Ya lo decía Joseph E. Renan (1823-1892): “Las grandes cosas de un pueblo las realizan ordinariamente las minorías”. Alexis Carrel (1873-1944) sostenía que “la minoría selecta es la única que hace progresar a la masa”. También ocultas a gilipollas de todos los colores. Si quieres recordar a uno que iba de redentor, te invito a que parafrasees al bestia de Robespierre (1758-1794): “Hay algunos hombres útiles, pero ninguno es imprescindible. Solo el pueblo es inmortal”. Pero él iba cortando las cabezas del pueblo que no comulgaban con su credo. Otros, como Simón Bolívar (1783-1830), en sus días de gloria populista, decía que “el pueblo debe ser obedecido hasta cuando yerra”. Has encumbrado a caudillos que no te han traído más que desgracias e incluso te has auto-inmolado por salvarle el culo a alguno de ellos; pero, como dice Salvador Espriu (1913-1985), “en ocasiones es preciso que un hombre muera para que viva todo un pueblo, pero nunca que un pueblo muera para que sobreviva un solo hombre”.

Eres tan complejo como el cerebro que, siendo la máquina más perfecta de la creación, puede dar lugar a conductas tan contradictorias como el amor y el odio, como la ternura y la agresividad, como la sensatez y la locura. No tienes que extrañarte de que desconfíen de ti. La culpa es tuya. No te comportas igual en Ankara, Washington, Moscú, Tokio o Londres. Ni eres el mismo en Sevilla, Madrid, Barcelona, Bilbao o Vigo. No eres ecuánime ni comedido en tus opiniones. Enarbolas la moral de unos y desprecias la de otros. Justificas crímenes de un color y eres tolerante y permisivo con los crímenes del otro lado. A unos les insuflas aliento y a otros les cortas la respiración. Eres contradictorio y confuso; a veces, eres perverso. Matas y culpas a Dios de las desgracias que hay en el mundo; y, en el otro extremo, recurre a Dios para redimirte y auto-justificarte (incluso perdonarte). A unos les cebas como cerdos y a otros les matas de hambre. A unos les permites ser élite, con derecho a todo, y a otros los condenas al analfabetismo y a la marginación. Indiferente a la historia, unas veces te comportas como dueño y otras ejerces de esclavo. En unos sitios persigues y en otros eres perseguido. Y ya sabes lo que decía Friedrich Engels

(1820-1895): “Un pueblo que persigue a otro pueblo no puede ser libre”. Cuando vas en manada, ruges y destruyes; en privado, calumnias, difamas, hablas de lo que no sabes, y discutes con vehemencia estúpida sobre banalidades. Cuando tienes que hacer frente a tus mentiras y a los conflictos que tú mismo creas, te acobardas y huyes como una gallina acojonada. Y para reconstruir a la desesperada sobre las ruinas que has generado pides ayuda a los que has perjudicado.

Como puedes comprender, este panorama de desrealización contradictoria no te da credibilidad; y, a pesar de todo, sigues mandando y otorgando poder a estúpidos e insensatos, que te usan en favor de intereses espurios, y a algún que otro verso libre que todavía glosa tus virtudes y defiende tus valores. Decía Jaime Balmes (1810-1848) que “el pueblo comprende antes

**“El Pueblo”, “mi pueblo”...
¡qué bonita es la física de la
palabra y qué compleja es la
semántica!**

el lenguaje de las pasiones que el de la razón”. Vigila tu sistema límbico, porque si la víscera domina a la lógica corres el riesgo de bajar algún peldaño en la escala evolutiva, donde te has colocado como prodigio de la creación (y nunca olvides que Adán y Eva empezaron mal por culpa de una manzana, echándole la culpa a la serpiente; fueron los primeros incapaces de hacer autocrítica).

Necesitas pararte a pensar en el por qué te ocurren todas estas cosas, que te debilitan, te devalúan, te convierten en manipulable, seducible, comprable, irresponsable, conflictivo... indispensable. Todo lo contrario de lo que debe ser un ente soberano. Cervantes (1547-1616) nos da una pista al señalar que “todo aquel que no sabe, aunque sea señor y príncipe, puede y debe entrar en el número de vulgo”. Si es así, te está fallando lo más fundamental: la educación. Los genes nos hacen pueblo, pero la educación nos hace personas; nos ayuda a convivir, a compartir, a socializar, a dar y recibir, a dialogar, a entendernos, a buscar soluciones ante el conflicto, a ayudar a nuestros semejantes, a sentirnos felices con el bien ajeno, a reconocer que la enfermedad y la muerte nos hacen a todos iguales, aun habiendo sido todos distintos.

Decía Immanuel Kant (1724-1804) que “tan solo por la educación puede el hombre llegar a ser hombre”. Cuida de la familia, ayúdala a vivir en armonía para que el entorno familiar sea el primer ejemplo de coherencia educativa. Presta atención y respeta a tus maestros. No dejes la escuela en manos de mer- >>

cenarios o proletarios sindicados. Necesitas maestros que enseñen a pensar, que eduquen para la libertad, la creatividad y el espíritu de progreso. Sobran diletantes y reinterpretores de la historia y faltan maestros comprometidos que estimulen a sus alumnos a superarlos. Decía Leonardo da Vinci (1452-1512): “¡Pobre discípulo el que no deja atrás a su maestro!”. Y Johann W. Goethe (1749-1832): “Sigue la mente de un maestro; caminar con él es avanzar”. Conduce a tus niños y a tus jóvenes por el sendero de la cordura, la solidaridad y el conocimiento. Según Montesquieu (1689-1755): “Es menester haber estudiado mucho para llegar a saber un poco”. No permitas que tus hijos crean que sin esfuerzo hay futuro. Muéstrales el camino de la rectitud y la justicia, y no les dejes embadurnarse de mierda en el basurero de internet. “Abrid escuelas para cerrar prisiones”, decía Victor Hugo (1802-1885). “Si das pescado a un hombre hambriento, le nutres durante una jornada; si le enseñas a pescar, le nutrirás toda la vida”, decía Lao-Tsé (565 a.C.). Si quieres evitar desigualdad, educa. Ya lo decía Confucio (551-479 a.C.): “Donde hay educación, no hay distinción de clases”. Personaliza la educación. No todos somos iguales. Recuerda aquel proverbio ruso: “Nunca trates de enseñar a un cerdo a cantar. Perderás tu tiempo y fastidiarás al cerdo”. Y lo más importante: educa para el autogobierno y la iniciativa personal. Para Herbert Spencer (1820-1903): “Educar es formar personas aptas para gobernarse a sí mismas, y no para ser go-



Tan solo por la educación puede el hombre llegar a ser hombre

bernadas por otros”. Educa para que todos conozcan los límites de la libertad y el respeto. Así lo anticipó Oswald Spengler (1880-1936): “Cuanto más elevado es un pueblo, más limitado está en su libertad; y cuanto más educado es un hombre menos libertades se toma”.

Tu otro gran agujero negro mental es la confusión que tienes con el trabajo. Es cierto que el Génesis no te ayudó demasiado al hacerte creer que por el pecado original tendrías que ganarte la vida con el sudor de tu frente. Sin pecado habrías vivido como un príncipe en el Paraíso Terrenal, porque allí había de todo y Dios no te privaría de nada. Cuando te desenterraron vagaste por la tierra y sudaste la gota gorda para poder sobrevivir. Más tarde trabajaste como esclavo hasta que te revelaste y, con cierta ayuda externa, lograste una falsa libertad. Como ganarse la vida cuesta mucho y ser dueño de sí mismo es privilegio de pocos, apostase por ser asalariado. Con Marx, Lenin, Mao y compañía cambiaste de dueño y te fuiste de paria ordeñando a la vaca del Estado hasta que la dejaste sin leche. No te diste cuenta de que te estabas ordeñando a ti mismo para dar de comer a otros; y, al final, te quedaste sin trabajo. Todo este periplo de siglos te arrojó la conclusión de que un 20% da de comer al 80% restante. Y ahí te quedaste instalado. Craso error. Sigues alimentando la falsa idea de que cuando no hay trabajo es por culpa de otros que no te lo proporcionan. Esta concepción errática del trabajo te está haciendo pasto de dos tipos de abuso: el abuso de quienes te explotan y el abuso de quienes viven a costa del trabajo de otros, sin que niños, ancianos y discapacitados tengan culpa de nada, salvo ser víctimas de todas tus negligencias.

Tienes que convencerte de que el trabajo te dignifica. No es un castigo sino el precio de la libertad. Alguien dijo que la piedra filosofal de la humanidad era el trabajo, el ahorro y la inversión. Thomas Carlyle (1795-1881) afirmaba que el trabajo era el mejor remedio para todas las enfermedades y miserias que asedian a la humanidad. Algo similar dijeron Charles Baudelaire (1821-1867) y Émile Deschanel (1819-1904). Cicerón (106-43 a.C.) pensaba que solo se estima lo que se gana con el trabajo; y Horacio (65-8 a.C.) mantenía que el placer que acompaña al trabajo pone en olvido la fatiga. Leonardo da Vinci sostenía que “los hombres geniales empiezan grandes obras; los hombres trabajadores las terminan”. Séneca (4 a.C.-65) pensaba que “ningún día es demasiado largo para el que trabaja”. Sin embargo, nuestro Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) ironizaba con que “el ideal del español de buena parte de la clase media es jubilarse tras breves años de trabajo; y, si es posible, antes de trabajar”. Este es el despeñadero de los pueblos que renuncian al progreso. Bien diferente es la opinión de Mario Reybaud (1799-1879) al decir que “de todos los caminos que conducen a la fortuna, los dos más seguros son la constancia y el trabajo”.

Tienes que reconceptualizar el sentido del trabajo. Tienes que dejar de culpar a otros de la falta de trabajo. No es solo un problema de dinero, de crisis económica, de depresiones mundiales. Es un problema de mentalidad. Es un problema de ideas. Es un problema de libertad. Si quieres ser realmente libre, no puedes depender de otros. Tú tienes que generar tu propio nicho ecológico; tú tienes que parir tus propias ideas y convertirlas en una realidad tangible. Entonces serás libre. Entonces serás respetado (e incluso temido, sobre todo por la bazofia que vive del sudor de los demás). Decía Giuseppe Giusti (1809-1850) que “en el mundo hay gentes que, incapaces de elevarse una pulgada, intentan alzarse sobre las ruinas de los demás”. Tienes muchos de estos en tus filas... y así te va.

Y tu otro gran problema es que no siempre sabes elegir a tus dirigentes, a quienes otorgas la potestad de gobierno, a quienes pagas para que te sirvan y lideren. En vez de elegirlos tú, permites que se postulen ellos y que te vendan la moto con promesas imposibles. No sabes discriminar la incompetencia, la avaricia, la ambición, el posturo. Como en tu mundo domina la masa, eres incapaz de distinguir al líder, al que aporta valor; y lo mezclas con el lameculos de turno, el oportunista, el incapaz, el que quiere vivir oculto porque nada tiene que ofrecer al descubierto. Masificas y mediatizas tus mejores recursos en favor de una falsa igualdad que corrompe tu identidad. Por supuesto que “nadie es lo suficientemente pequeño o pobre para ser ignorado”, como diría Henry Miller (1891-1980); pero es tu obligación identificar a los mejores, potenciar a los que defienden tus valores y colocarlos al frente de tus huestes a quien mejor puede dirigirlos hacia la victoria y el progreso. En esto eres un coladero de mierda. Pones y quitas dictadores. Permites que los fuertes subyuguen a los débiles, que haya ingerencias externas en estados soberanos, que se use la religión como arma de guerra, que descerebrados condicionen el destino de un pueblo.

El descrédito de la clase política no es nada nuevo; y la lucha por el poder es tan vieja como la historia de las especies. “El depositario del poder siempre es impopular”, decía Benjamin Disraeli (1804-1881). Y es cierto; pero tu obligación es elevar a esa posición a los mejores, a los que saben que gobernar es servir. Decía Francis Bacon (1561-1626) que “los hombres situados en altos puestos son tres veces siervos”.

Para Jean de La Bruyère (1645-1696) “los puestos de responsabilidad hacen a los hombres eminentes más eminentes todavía, y a los viles, más viles y pequeños”. Y tú tienes la obligación de identificar a los eminentes para que te representen. Quienes saben gobernar con auténtico espíritu de servicio han sabido obedecer primero. En este sentido, Ralph W. Emerson (1803-1882) decía que “únicamente la obediencia tiene derecho al mando”; y Solón (640-558 a.C.) adoctrinaba diciendo: “Manda cuando hubieres aprendido a obedecer”. Quien no ama a sus semejantes y se siente orgulloso de servirlos no está dotado para el gobierno. “El amor a la libertad es amor al prójimo; el amor al poder es amor a sí mismo”, decía William Hazlitt (1773-1830). Plinio el Joven (61-113) predicaba que “no hay autoridad como la que se funda en la justicia y se ejerce por la virtud”; y Plutarco (46-119) aconsejaba que un jefe debería tener los ojos tan puros como las manos. En el fondo, el verdadero poder no es materia de peso sino de calidad. Según Séneca, “el hombre más poderoso es el que es dueño de sí mismo”.

Cúidate de los absolutistas, de los que sólo saben gobernar desde la mayoría. Como decía Camilo Benso, Conde de Cavour (1810-1861) “con un poder absoluto hasta a un burro le resulta fácil gobernar”. No olvides que a todo mal político le interesa tener al pueblo adormecido, atontado, distraído y, si es posible, anestesiado, para que no pueda percibir su incompetencia o sus abusos. Todo político mediocre se rodea de una corte de inútiles para poder destacar más que el resto. A esta fauna le estorba cualquier soplo intelectual que no emerge de sus cloacas. Ya decía Fiódor Dostoievski (1821-1881) que “la mediocridad no conoce nada que le sea superior, pero el talento reconoce inmediatamente al genio”. Preocúpate de distinguir al político del hombre de estado. Decía Otto von Bismarck (1815-1898) que “el político piensa en la próxima elección; el estadista, en la próxima generación”. Intenta identificar al genio y apóyate en él para buscar salidas cuando te sientas acorralado o buscar soluciones cuando te abrumen los problemas o, simplemente, cuando quieras reposar sobre un pecho noble en momentos de fatiga. Según Jonathan Swift (1667-1745) “cuando un verdadero genio aparece en el mundo, lo reconocéis por el signo de que todos los tontos se unen contra él”. No te dejes arrastrar por modas y corrientes de opinión. “Un país gobernado por la opinión no lo está por la competencia”, decía Gustave Le Bon (1841-1931). Busca en tus líderes conocimiento y saber. No olvides que “el saber, después de la virtud, es ciertamente lo que eleva a un hombre a mayor altura que otro”, como decía Joseph Addison (1672-1719). Aun así, “no basta con adquirir sabiduría; es preciso además saber usarla”, afirmaba Cicerón; y si tienes que vivir en un enjambre de envidiosos, recuerda lo que decía Lord Chesterton (1874-1936): “Has de ser más sabio que los demás, si puedes; pero no lo digas”. Esquilo (525-456 a.C.) también pensaba lo mismo: “Lo mejor para el sabio es no parecerlo”. Pero tú tienes que reconocerlos, escucharlos y tener en cuenta que “el hombre sabio, incluso cuando calla, dice más que el necio cuando habla”. Así lo entendía Thomas Fuller (1609-1661).

Si tienes a bien considerar lo que un buen pueblo merece, te diría: Educa para sembrar de hombres honestos y buenas ideas el futuro; para que esas ideas se transformen en un arsenal de trabajo inagotable que te dignifique; y déjate guiar por aquellos que te aman y están preparados para conducirte por la senda del bienestar y del progreso, llevando siempre como estandarte el símbolo humilde de la sabiduría.

CUIDAMOS DIRECTIVOS

La exclusividad de la medicina personalizada:
su genética, su tratamiento.

Medicina Genómica Personalizada
Tarjeta Farmacogenética Inteligente
Pruebas de Última Generación

25
años de investigación

1.800
publicaciones científicas
internacionales

Miles
de estudios genéticos
diagnósticos

Centenares
de Tarjetas Farmacogenéticas
en diferentes países

www.cuidamosdirectivos.com

 **eurospes**
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



Protocolo en
una jornada



Tramites de
vuelos



Recogida en
aeropuerto



Salas
individuales
y wifi



Privacidad



Gestión de
alojamiento



La Tarjeta FarmacoGenética tratamiento farmacológico personalizado

- ✓ Contiene su **PERFIL FARMACOGENÉTICO**
- ✓ Usted y su médico sabrán el tipo de **FÁRMACOS** que puede **UTILIZAR** o **EVITAR** y **AJUSTAR LA DOSIS**

 +34 981 780 505

 info@euroespes.com