

Investigación

El primer atlas del cerebro de un ratón ayudará a entender las enfermedades neurológicas

Los investigadores han descrito su estructura, sus tipos de células y sus funciones a nivel individual y en los circuitos neuronales

EFE
MADRID

La investigación neurológica acaba de producir un avance de los que hacen historia al caracterizar por primera vez y de forma completa el cerebro de un mamífero, en este caso un ratón, lo que facilitará tanto la mejor comprensión del humano como el tratamiento de las enfermedades que le afectan.

La revista científica *Nature* dedicó ayer miércoles un número especial a este hallazgo, diseminado en una decena de publicaciones científicas financiadas a través de la iniciativa 'Brain' que lleva años intentado mapear el cerebro de varias especies para

Se ha determinado el papel de cada una de las estructuras cerebrales en las enfermedades

avanzar en el conocimiento del humano.

Los investigadores han logrado un atlas completo del cerebro del ratón, describiendo su estructura y organización, todos los tipos de células que hay en él, sus funciones a nivel individual y en los circuitos neuronales, así como el papel potencial de cada una de estas estructuras cerebrales en las enfermedades.

«Nuestra cartografía del sistema nervioso del ratón es la culminación de una década de trabajo, en la que hemos desarrollado la tecnología para obtener el conjunto más grande de datos unicelulares y espaciales jamás



La investigación ha sido publicado en 'Nature'. FOTO: GETTY IMAGES

generado del cerebro de un mamífero», señala Evan Moscoso, uno de los autores perteneciente al Instituto Broad, de las universidades de Harvard y MIT.

«Se trata de todo el cerebro, algo que no se había logrado antes», agrega.

Miles de tipos de células

Aunque todas las células de un individuo comparten el mismo ADN, hay miles de tipos de células diferentes en el cerebro humano, y cada tipo cuenta con una estructura y función únicas.

Uno de los retos de la neurociencia era determinar cómo se activan y desactivan los genes para formar ese mosaico de tipos celulares existentes en el cerebro. Ahora, los investigadores han lo-

grado medir la actividad de todos los genes que integran el genoma de cada célula del cerebro de ratón, y asignar a cada una de esas células su ubicación y misión. Uno de los estudios indica que, en el rastreo de esa actividad genética, vieron que había genes que se activaban en distintos tipos de células pero de formas diferentes, «como quien enciende o apaga una luz con dos interruptores distintos».

Bing Ren, uno de los autores, en la Universidad de California en San Diego resume así el hallazgo: «Hemos traducido el lenguaje con el que se comunican las células cerebrales para averiguar dónde están activos los genes que influyen en las enfermedades neuronales».



Científicos descubren en los dientes de leche una «fábrica de neuronas» que puede ayudar a frenar la ELA

► El investigador de Neurociencias, Salvador Martínez, explica los avances de la terapia celular en el primer Congreso de Enfermedades Raras de Elche



El catedrático del Instituto de Neurociencias-CSIC Salvador Martínez, ayer.

ANTONIO AMORÓS



Una de las ponencias del primer Congreso de Enfermedades Raras, que continúa hoy.

ANTONIO AMORÓS

J.R. ESQUINAS

■ Investigadores del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández-CSIC están desarrollando una terapia celular para tratar de dar con el tratamiento que permita frenar el avance de la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica) y leucodistrofias y asegurar que los pacientes tengan autonomía para no caer en un estado vegetativo. Tras años en búsqueda de tratamientos, con experimentación con ratones, están en medio de los ensayos clínicos y están descubriendo cómo a través de un cultivo de neuronas extraído de la pulpa de los dientes de leche se puede trabajar en laboratorio para estudiar el genotipo.

Tal y como apuntó ayer el catedrático Salvador Martínez en el primer congreso de enfermedades raras celebrado en Elche, «ya tenemos el proyecto, el ratoncito Pérez de las enfermedades raras, y es que en laboratorio ya tienen el depósito de cuatro de estas enfermedades poco frecuentes. Los investigadores están ahora inmersos en mejorar el pronóstico de una persona a la que le fallan los impulsos eléctricos por falta de mielina, a través de técnicas que permiten que células sanas segreguen vitaminas y proteínas a otras enfermas en busca de este reemplazo, algunas veces a través del trasplante de la médula ósea y cuando no es posible mediante inyecciones, como se ha realizado en algún caso. Ahora están estudiando si esa terapia puede consolidarse, porque en ratones también ha funcionado.

Los avances que apuntó el especialista arrojaron de alguna manera luz a aquellas familias que sienten que algún día se podrá paralizar el deterioro de la enfermedad, aunque no está sobre la mesa una cura.

Es más, el investigador destacó en el foro que al tratarse de enfermedades poco frecuentes faltan pacientes para los ensayos por lo que tienen que «hacer proyectos coordinados en consorcios internacionales para que en toda Europa lo mismo encontremos un número

de pacientes que nos den una significación clara de si el tratamiento les ha mejorado la calidad de vida o no». De ahí que exista un problema latente para encontrar fármacos, «porque para demostrar que un fármaco funciona necesitas un ensayo clínico con un número mínimo de pacientes».

Martínez abogó por acelerar el diagnóstico como primer reto para poner cuanto antes las medidas terapéuticas oportunas. En cuanto a la ELA, apuntó que se están consiguiendo mejorías en algunas pruebas de concepto basadas en otras enfermedades como leucodistrofias con el trasplante de médula, «se están tratando bastante bien y manteniendo niveles de autonomía suficientes».

Diagnósticos

En las jornadas ilitanas, que continuará hoy en el Centro de Congresos con ponencias de sanitarios, pacientes e investigadores, quedó claro que existe una urgente necesidad de que se aceleren los diagnósticos y haya apoyo por parte de las instituciones, ya que muchas personas afectadas sienten que no tienen recursos para abordar la incertidumbre que en muchos casos provoca saber que hay una enfermedad a la que no le ponen nombre y que está empeorando. También se abordaron proyectos de investigación que se están realizando de cribado neonatal para poder detectar a edades tempranas la enfermedad.

Antonia Mora, especialista en Medicina Interna, expuso cómo puso en marcha en 2018 en el Hospital General de Elche, antes de su partida al hospital de Torrevieja como directora médica, la unidad de enfermedades minoritarias y sistémicas como espacio de apoyo también para aquellas personas que no tienen diagnóstico. Según la facultativa, «lo más importante es que hemos reconocido la importancia que tiene para una persona no saber qué enfermedad que tiene desde el punto de vista clínico como social y de que vaya a ir peor, porque no le podemos hacer fisioterapia y es complicado conseguir una discapacidad porque no se le considera ni enfermos».

La profesional quiso enfatizar que «ya no es ciencia ficción» hablar de plataformas digitales como la Inteligencia Artificial y de los estudios genómicos a nivel nacional para conseguir el diagnóstico, «aunque no se consigue en el 100% de los casos». Mora considera que los tratamientos están cambiando de forma vertiginosa. Desde la asociación de enfermedades raras de Elche, organizadores, sostienen que se ha avanzado mucho en diagnósticos y ponen de ejemplo el proyecto que está desarrollando FisaBio para reducir los tiempos de diagnóstico a través de un modelo de IA.

La Universidad de Elche busca pacientes por toda Europa para estudiar las patologías que son poco frecuentes

La Inteligencia Artificial y los estudios genómicos están permitiendo avanzar en el diagnóstico de la enfermedad



20 Diciembre, 2023



CENAR DEMASIADO TARDE SE RELACIONA CON UN MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR. E. E.

El error que se comete cada noche al cenar en España y que aumenta el 28% los infartos cerebrales

P. FAVA
 Madrid

Realizar las comidas del día más tarde de lo que las horas de sol indican, como suele ocurrir en nuestro país, eleva el riesgo cardiovascular

Retrasar tanto la primera comida del día como la última se relaciona con un mayor riesgo de accidente cardiovascular. Así lo afirma un estudio realizado por un equipo del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) y publicado en *Nature Communications*, que relaciona desayunar tarde con un aumento del seis por ciento de sufrir esta clase de eventos cardíacos, y cenar tarde, con un 28 por ciento.

Por el contrario, un ayuno nocturno de mayor duración se asocia a un menor riesgo de enfermedades cerebrovasculares como el ictus. Estas conclusiones se desprenden del seguimiento de una muestra de 100.000 personas entre 2009 y 2022. Los resultados subrayan la importancia del horario y el ritmo de las comidas diarias acompañadas con los ritmos

circadianos metabólicos para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, según el estudio Global Burden of Disease, con 18,6 millones de muertes anuales en 2019, de las cuales alrededor de 7,9 son atribuibles a la dieta. Esto significa que la dieta desempeña un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de estas enfermedades, según recoge Europa Press.

El estilo de vida actual da lugar a hábitos alimentarios específicos como cenar tarde o saltarse el desayuno, desacompañados con el ciclo diario de luz solar. La ingesta de alimentos

(comidas, tentempiés, etc.) alterado con periodos de ayuno sincroniza los relojes periféricos -ritmos circadianos- de los distintos órganos del cuerpo, influyendo así en funciones cardiometabólicas como la regulación de la presión arterial.

La crononutrición está surgiendo como un nuevo campo importante para comprender la relación entre el momento de la ingesta de alimentos, los ritmos circadianos y la salud. Los resultados muestran que realizar la primera comida más tarde, como cuando se salta el desayuno, se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, con un aumento del seis por ciento del riesgo por cada hora de retraso. Por ejemplo, una

persona que desayuna a las 9 de la mañana tiene un seis por ciento más de probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular que otra que lo hace a las 8. En cuanto a la última comida del día, cenar después de las 9 de la noche se asocia a un aumento del 28 por ciento del riesgo de padecer enfermedades cerebrovasculares como el ictus, sobre todo en las mujeres.

Por último, una mayor duración del ayuno nocturno -el tiempo transcurrido entre la última comida del día y la primera del día siguiente- se asocia a un menor riesgo de enfermedad cerebrovascular, lo que respalda la idea de realizar la primera y la última comida del día más temprano.

El equipo científico utilizó datos de la cohorte francesa NutriNet-Santé. El 79 por ciento eran mujeres, con una edad media de 42 años. Para reducir el riesgo de posibles sesgos, tuvieron en cuenta un gran número de factores de confusión, especialmente sociodemográficos (edad, sexo, situación familiar, etc.), la calidad nutricional de la dieta, el estilo de vida y el ciclo de sueño.

Estos resultados, que deben reproducirse en otras cohortes y mediante estudios científicos adicionales con diseños diferentes, ponen de relieve el papel potencial del horario de las comidas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. También sugieren que adoptar el hábito de hacer la primera y la última comida más temprano junto a un periodo más largo de ayuno nocturno podría ayudar a prevenir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.



El Ministerio destina 8,9 millones a la ELA y la medicina genómica

LA VERDAD

MURCIA. El Gobierno de España aprobó ayer la distribución de 8,9 millones de euros a la Región de Murcia para proyectos de alta especialización en Atención Digital Personalizada, ampliación de la cartera de medicina genómica y mejora de la atención a pacientes que sufren ELA (esclerosis lateral amiotrófica) y otras enfermedades raras. Esta inyección de dinero se enmarca en el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, según informó la Delegación del Gobierno.

En total, las comunidades autónomas e Ingesa recibirán 110 millones de euros para Atención Digital, de los que la Región de Murcia percibirá 5,5 millones que servirán para desarrollar iniciativas para la transformación digital de la atención primaria y comunitaria y para la definición de servicios de atención digital personalizada en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Este plan va a permitir al SNS avanzar hacia un modelo de atención proactivo e individualizado, incrementando la accesibilidad y disminuyendo tiempos de atención del paciente, mediante el despliegue, dentro de la cartera de servicios del SNS, de un modelo integral de seguimiento y prestación de asistencia presencial y virtual.

Asimismo, el Gobierno destina otros 46 millones de euros a las comunidades para la ampliación de la cartera de servicios de medicina genómica. La Región de Murcia recibirá 1,7 millones.

**► INVESTIGACIÓN**

Nueva vía para detectar el dolor en personas con demencia

Redacción

Un equipo del Departamento de Enfermería de la Universidad de Córdoba ha determinado la presencia de dos biomarcadores de dolor y sus niveles en saliva como herramienta para diagnosticar el dolor en personas con demencia y problemas de comunicación de manera eficaz y no invasiva.

Según los expertos, se trata de un método muy importante desde el punto de vista de calidad de vida del paciente de una enfermedad que no tiene cura.

En el Departamento de Enfermería de la Universidad de Córdoba llevan años estudiando el dolor en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer. Ahora, publican un estudio en *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* llevado a cabo por las investigadoras Vanesa Cantón y Pilar Carrera y el investigador Manuel Rich en colaboración con la Universidad de Jaén.

En su último trabajo describen los niveles de los biomarcadores de dolor sTNFRII (receptor del Factor de Necrosis Tumoral) y sIgA (inmunoglobulina A) en muestras de saliva. El factor sTNFRII y la inmunoglobulina sIgA se relacionan con el dolor a través de la inflamación y ese proceso inflamatorio está relacionado con la demencia.



28 Diciembre, 2023

La UE veta cientos de genéricos por las dudas sobre sus ensayos

Las inquietudes sobre la fiabilidad de las pruebas en laboratorios de India provoca la medida de mayor calado adoptada por la Agencia Europea del Medicamento

ORIOU GÜELL, Barcelona

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, en sus siglas en inglés) ha decidido suspender la comercialización en la UE de cientos de fármacos genéricos al tener dudas sobre la credibilidad de los datos de los ensayos clínicos que los respaldan, realizados en la India por la empresa Synapse Labs. "Hasta el momento no hay evidencia de problemas de seguridad o falta de eficacia con los medicamentos afectados", afirma el organismo, que pese a ello defiende la necesidad de suspender su venta hasta disponer de información "de fuentes más fiables".

La decisión, que no tiene precedentes en la historia de la EMA por su calado y magnitud, llega tras seis meses de investigaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano del organismo. Estas empezaron después de una alerta lanzada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Farmacéuticos (AEMPS), que detectó incongruencias y carencias en los datos de los ensayos. La posición de la EMA será ahora remitida a la Comisión Europea para que formalice su entrada en vigor, paso tras el cual "la retirada de los fármacos será inmediata", confirman fuentes de la AEMPS.

Los ensayos en cuestión son las llamadas pruebas de bioequivalencia, un requisito imprescindible que deben superar los medicamentos genéricos antes de salir al mercado y que sirven para demostrar que tienen la misma calidad, seguridad y eficacia que los originales de marca con los que quieren competir. "La investigación ha puesto de manifiesto irregularidades en los datos de los ensayos y deficiencias en la documentación, al igual que en los sistemas y procedimientos informáticos utilizados para procesar los datos del ensayo. Esto suscita serias dudas sobre la validez y fiabilidad de los datos", sostiene la EMA en un comunicado.

El listado de fármacos investigados publicado por la agencia europea incluye 1.800 referencias —100 de ellas a la venta en España—, aunque muchas son distintas presentaciones de un mismo principio activo. En su comunicado, la EMA habla de "más de 400" tipos de medicamentos investigados, entre los que figuran tratamientos contra el cáncer (anastrozol, erlotinib...), indicados para la epilepsia (carbamazepina), antidiabéticos (vildagliptin), anestésicos (propofol), antirretrovirales frente al VIH (abacavir) y moléculas para la disfunción eréctil masculina (tadalafilo, el principio activo del Cialis), entre muchos otros. La lista incluye medicamentos de venta en farmacias y otros de uso exclusivo en hospitales.



Sede de la Agencia Europea del Medicamento en Ámsterdam (Países Bajos). / BSR AGENCY (GETTY)

Información sobre las alternativas

La EMA y la AEMPS señalan que "las personas que tomen alguno de los medicamentos afectados pueden ponerse en contacto con su profesional médico o farmacéutico para obtener información sobre las alternativas existentes" en el mercado.

Entre las farmacéuticas afectadas, Sandoz afirma que está a la espera de que la Comisión Europea ratifique la

De todos ellos, la EMA considera que una pequeña parte —35 tipos de medicamentos— pueden seguir a la venta porque la agencia "dispone de datos suficientes para demostrar la bioequivalencia, por lo que se mantendrá la autorización de comercialización". En el resto de casos, las farmacéuticas tendrán ahora que realizar nuevos ensayos que avalen sus productos para recuperar la autorización de venta. Entre la treintena de compañías afectadas están varias de las mayores productoras de medicamentos genéricos del mundo:

recomendación hecha por la EMA. "Seguimos trabajando en coordinación con Medicines for Europe [la patronal europea del sector] y el resto de instituciones para atender las necesidades que surjan y a la espera de las indicaciones de la EMA y la AEMPS", explica un portavoz.

Esteve Munmany, responsable de comunicación de Stada en España, afirma por su parte que la compañía ya está "trabajando para incorporar una actualización de los datos clínicos requeridos en el plazo previsto para continuar con la normal comercialización de los medicamentos".

Sandoz, Stada, Cinfa, Mylan, Teva...

Belén Terrafeta, investigadora en políticas farmacéuticas del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (Bélgica), considera que el caso pone en evidencia algunas "zonas grises" en las cadenas de suministro globales. "El gran problema en India es de regulación. Es un país en el que no se hacen de forma sistemática los estudios de bioequivalencia, así que en su mercado coexisten genéricos con grandes diferencias de calidad entre ellos. Cuando una farmacéutica quiere ven-

Afecta a los análisis de bioequivalencia de la empresa Synapse Labs

Las farmacéuticas tendrán que hacer nuevas pruebas para ser autorizadas

der en Europa fármacos producidos allí, el fabricante debe seguir los criterios impuestos por la EMA, más estrictos. Pero el hecho de que coexistan criterios regulatorios tan diferentes deja abiertas muchas grietas por las que puede colarse algo que salga mal", opina esta experta.

La decisión llega en un momento especialmente delicado para la UE, que lleva más de un año tratando de definir una nueva estrategia farmacéutica que le permita mitigar los recurrentes problemas de suministro, reducir su dependencia de Asia y

recuperar cierta autonomía en la producción de medicamentos. La EMA, de hecho, se ha visto obligada a dejar una puerta abierta a los países para que puedan retrasar la aplicación de la medida en el caso de que no haya forma de sustituir a los fármacos que pretende retirar, lo que podría dejar a los sistemas sanitarios sin algunas moléculas esenciales.

"Algunos de los medicamentos cuya suspensión se ha recomendado pueden ser de importancia crítica (por ejemplo, debido a la falta de alternativas disponibles) en algunos Estados miembro de la UE. Las autoridades nacionales evaluarán la situación y podrán aplazar la suspensión de estos medicamentos un máximo de dos años en interés de los pacientes. Las compañías tienen que presentar los datos de bioequivalencia requeridos para estos medicamentos en el plazo de un año", sostiene el texto de la EMA.

Abastecimiento

Enrique Castellón, exsubsecretario del Ministerio de Sanidad y consejero del fondo de capital riesgo especializado en biotecnología Cross Road Biotech, considera que los problemas surgidos con Synapse Labs ilustran bien la encrucijada ante la que se encuentran los países europeos. "La UE ya hace tiempo que tomó conciencia de que es demasiado dependiente de Asia a la hora de proveerse de medicamentos. También sabe que tiene que diversificar e incrementar la producción propia, además de disponer de una reserva estratégica. La cuestión es que aún tiene que definir cómo lo quiere hacer. Que este caso haya ocurrido justo ahora pone el problema aún más en evidencia", afirma.

La gestión del nuevo escenario, en el que en cierta medida los gobiernos se verán obligados a elegir entre una mayor seguridad o una mayor disponibilidad de fármacos, será compleja. "Cada país tomará unas decisiones u otras según el riesgo de desabastecimiento que considere que puede sufrir. Igualmente, también puede ocurrir que algunos fabricantes decidan retirar sus productos voluntariamente porque no quieren asumir los nuevos ensayos de bioequivalencia, lo que podría agravar algunos casos de desabastecimiento. No sabemos muy bien todavía el impacto que todo esto puede tener sobre el mercado farmacéutico, es algo que veremos con el paso del tiempo", opina Terrafeta.

El sector de los fármacos genéricos ha salido en tromba defendiendo la calidad y seguridad de sus productos. Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda, secretario general de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (Aeseg), considera que la decisión de la EMA es "una medida preventiva para regularizar la situación ante un problema administrativo que ha tenido la empresa Synapse Labs con sus datos, que necesitan ser actualizados". Pese a ello, insiste en que "esto es algo que no afecta a la calidad, ni sobre todo a la seguridad, de los medicamentos para los pacientes".



España tendrá dos centros para atender a enfermos de ELA

El Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030 firmó dos convenios, uno con el Gobierno Principado de Asturias y otro con la Junta de Extremadura, para poner en marcha los dos primeros de carácter público de España y de la Unión Europea en ofrecer atención especializada a personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que estarán ubicados en Oviedo y en Cáceres. ■



Y ADEMÁS

Asturias tendrá el primer centro público de Europa para la ELA

El equipamiento se abrirá en el edificio del Hospital Materno-Infantil **p. 25**



30 Diciembre, 2023



Edificio del antiguo Materno Infantil de Oviedo, donde se ubicará el centro de atención a enfermos de ELA. ALEX PIÑA

Asturias acogerá el primer centro público de atención de enfermos de ELA de Europa

El equipamiento se ubicará en las instalaciones del antiguo edificio del Materno Infantil de Oviedo

D. FERNÁNDEZ / M. SUÁREZ

OVIEDO. Asturias será una de las referencias en la investigación y atención de enfermos de ELA de Europa. El edificio del antiguo Ma-

terno Infantil de Oviedo será la sede de uno de los dos centros especializados que se abrirán en España —el otro se ubicará en Cáceres— para tratar a pacientes enfermos de esclerosis lateral amiotrófica. Se trata de un equipamiento pionero en el país y en Europa, ya que será el primer centro público especializado que se pone en marcha en todo el continente.

Este equipamiento se convierte en una realidad merced al con-

venio suscrito ayer por la consejera de Derechos Sociales y Bienestar, Melania Álvarez, y el ministro de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030, Pablo Bustinduy. Se trata de un acuerdo que convertirá a Asturias en una referencia internacional para la atención a enfermos de ELA y la investigación de esta enfermedad. La inversión para poner en servicio este equipamiento asciende a 3.770.000 euros.

El centro se ubicará en el antiguo edificio del Materno Infantil de Oviedo para alojar el centro, ubicado en la avenida de Pedro Masaveu. Será un equipamiento que prestará atención a personas en fase avanzada de ELA, desde un enfoque comunitario, centrado en el paciente y en sus cuidadores.

Según informó ayer el Principado, para acometer las obras se dedicarán 2,5 millones, aportados por el ministerio con cargo a los fondos europeos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. Además, el departamento que dirige Melania Álvarez destinará a la iniciativa 1.270.000 euros, para cubrir gastos de personal, mantenimiento, equipamiento y suministros.

«Se cumple con una demanda histórica de estas personas, de sus familias y también de las organizaciones que las representan y con las que se ha consensuado la puesta en marcha de estas unidades conforme a sus necesidades y realidades», señaló el ministro Pablo Bustinduy.

Esta instalación, que será la primera de carácter público que se crea en España y en Europa, tendrá como finalidad ofrecer un soporte específico a los cuidados asistenciales y clínicos de las personas con ELA, apuntan desde la Consejería de Derechos Sociales.

La vigencia de este convenio es por dos años, hasta 2026, aunque el Principado se compromete a dar continuidad y estabilidad a este nuevo servicio más allá de ese año.

Según detalló ayer el Gobierno regional, está previsto que ofrezca atención de manera simultánea a 15 personas en habitaciones individuales. Las instalaciones también dispondrán de zonas comunes para visitantes y profesionales.