

En este número de *Genética Médica News*:

- CRISPR para ARN: nuevo sistema de edición génica
- Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci asociados
- Nanomedicina basada en ARN para reducir la inflamación tras un ataque al corazón
- Mitocondrias, reprogramación celular y cáncer

Y mucho más...

Genética Médica News

ISSN 2386-5113 Edición Online

Universitat de València
Departamento de Genética
c/Doctor Moliner 50
Burjassot (Valencia)
ESPAÑA

Visita nuestra web:

www.revistageneticamedica.com**Oficina Editorial:**
redaccion@medigene.es**Publicidad:**
info@medigene.es**Dirección**
Dr. Manuel Pérez Alonso
Universitat de València**Dra. Amparo Tolosa**
Redacción y edición**Fran Garrigues**
Redacción**Lucía Márquez Martínez**
Redacción**Loreto Crespo**
Publicidad**Vicent Ferrer**
Marketing y presencia en
Internet**Comité Editorial y Científico****Ruben Artero Allepuz**
Universitat de València**Esteban Ballestar**
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge
(IDIBELL)**María Blasco**
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
(CNIO)**M^a José Calasanz Abinzano**
Universidad de Navarra**Ángel Carracedo**
Universidad Santiago de Compostela**Juan Cruz Cigudosa**
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
(CNIO)**Juan de Dios García Díaz**
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Universidad de Alcalá de Henares**David de Lorenzo**
Centro de Estudios en Genómica y Nutrición -
CESGEN
Universitat Pompeu Fabra**Carmen Espinós Armero**
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)**Manel Esteller**
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge
(IDIBELL)
Universitat de Barcelona**Xavier Estivill**
Centro de Regulación Genómica, Barcelona**Jaime Font de Mora**
Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe**Enrique Galán Gómez**
Universidad de Extremadura
Hospital Materno Infantil – Hospital Infanta
Cristina de Badajoz**Javier García Planells**
Instituto de Medicina Genómica**José Miguel García Sagredo**
Universidad de Alcalá**Roser González**
Universitat de Barcelona**Antonio González-Meneses**
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Universidad de Sevilla**Encarnación Guillén Navarro**
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
UCAM-Universidad Católica de Murcia.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII**Adolfo López de Munain Arregui**
Hospital Universitario Donostia
Instituto Biodonostia**José Antonio López Guerrero**
Fundación del Instituto Valenciano de Oncología
(IVO)**Carlos López Otín**
Universidad de Oviedo**José Antonio Lorente Acosta**
Centro Pfizer-Universidad de Granada- Junta de
Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica
(GENYO)**Ana Lluch**
Hospital Clínico de Valencia Hospital
Universitat de València**Julio César Martín Rodríguez**
Iviomics S.L. Instituto Universitario IVI Valencia**Francisco Martínez Castellano**
Hospital Universitario y Politécnico la Fe de
Valencia**José María Millán**
Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe
CIBERER-Biobank.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)**M^a Dolores Moltó**
Universitat de València
CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)**Lluís Montoliu**
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)**Lorenzo Montserrat Iglesias**
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Health in Code**M. Carolina Ortube**
The Jules Stein Eye Institute
University of California Los Angeles (UCLA)**Federico Vicente Pallardó Calatayud**
Universitat de València**Teresa Pampols Ros**
Hospital Clínic de Barcelona**Antonio Pérez Aytés**
Hospital Universitario y Politécnico la Fe de
Valencia**Luis Pérez Jurado**
Universitat Pompeu Fabra, Barcelona**David G. Pisano**
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
(CNIO)**Óscar Puig**
Translational Clinical Research Center
Roche, New York**Ramiro Quiroga de la Cruz**
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de
Valencia**Feliciano Ramos**
Universidad de Zaragoza**Jordi Rosell Andreo**
Hospital Universitario Son Espases, Palma de
Mallorca**Joaquín Rueda Puente**
Universidad Miguel Hernández**Eduardo Tizzano**
Hospital Universitari General Vall d'Hebron**Miguel Urioste**
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
(CNIO)**Eduardo Vilar Sánchez**
MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU

MedigenePress S.L



La presente obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

MedigenePress S.L., sus trabajadores y colaboradores no asumen ninguna responsabilidad derivada del uso incorrecto de la información facilitada en la página web revistageneticamedica.com y en el boletín de noticias Genética Médica News, o de la presencia de errores u omisiones. La mención de cualquier método, terapia, tratamiento o servicio no debe ser considerado una garantía para su utilización. El contenido de Genética Médica News tiene una única finalidad informativa. Determinar el tratamiento adecuado para un paciente es responsabilidad de los médicos y facultativos. El contenido de la publicación Genética Médica News no es, en modo alguno, sustituto del consejo proporcionado por personal profesional de la salud cualificado. MedigenePress S.L. recomienda consultar de forma independiente otras fuentes, así como a otros profesionales antes de confiar en la fiabilidad de un tratamiento.

En este número:

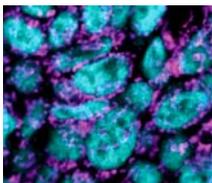
NOTICIAS DE INVESTIGACIÓN:

| | |
|---|----|
| Variaciones genéticas y de estructura cerebral influyen en la capacidad de aprender un segundo idioma | 5 |
| Identificado un nuevo gen relacionado con el Parkinson familiar | 7 |
| CRISPR para ARN: nuevo sistema de edición génica <i>Fran Garrigues</i> | 9 |
| El receptor de vitamina D promueve la esteatosis en la enfermedad del hígado graso no alcohólico <i>José Manuel Valdivielso¹ y Ramiro Jover²</i> | 11 |
| La información genética como guía para el desarrollo de fármacos | 14 |
| La función de las células madre y la respuesta al estrés, controladas por la síntesis de proteínas <i>Sandra Blanco</i> | 16 |
| La ingesta materna de fructosa líquida acentúa la dislipemia que origina el consumo de fructosa en la descendencia hembra adulta <i>Lourdes Rodríguez, María I. Panadero, Silvia Rodrigo, Núria Roglans, Paola Otero, Juan J. Álvarez-Millán, Juan C. Laguna, and Carlos Bocos</i> | 19 |
| Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci asociados a la impronta genética <i>Marta Sanchez-Delgado</i> | 21 |
| Nanomedicina basada en ARN para reducir la inflamación tras un ataque al corazón | 24 |
| Mitocondrias, reprogramación celular y cáncer <i>Javier Prieto y Josema Torres</i> | 26 |
| Mutaciones en el gen <i>TEK</i> producen glaucoma grave en niños | 29 |

ENTREVISTA

| | |
|---|----|
| Carolina Monzó: “El mundo de la investigación no es fácil, pero si le pones ganas puedes encontrar un hueco en el que encajar” <i>Lucía Márquez Martínez</i> | 31 |
|---|----|

En portada:



Mitocondrias, reprogramación celular y cáncer
Javier Prieto y Josema Torres



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Campus de Genética Médica

Aprende Genética Médica y
Genómica a tu medida

MÁSTER EN GENÉTICA MÉDICA Y GENÓMICA

DIPLOMA EN GENÉTICA MÉDICA

(Modalidad Presencial y Modalidad Online)

DIPLOMA EN TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO

DIPLOMA EN ASESORAMIENTO GENÉTICO

CERTIFICADO EN PRINCIPIOS DE GENÉTICA HUMANA

(Modalidad Presencial y Modalidad Online)

Más información en:

www.medicinagenomica.com

Variaciones genéticas y de estructura cerebral influyen en la capacidad de aprender un segundo idioma

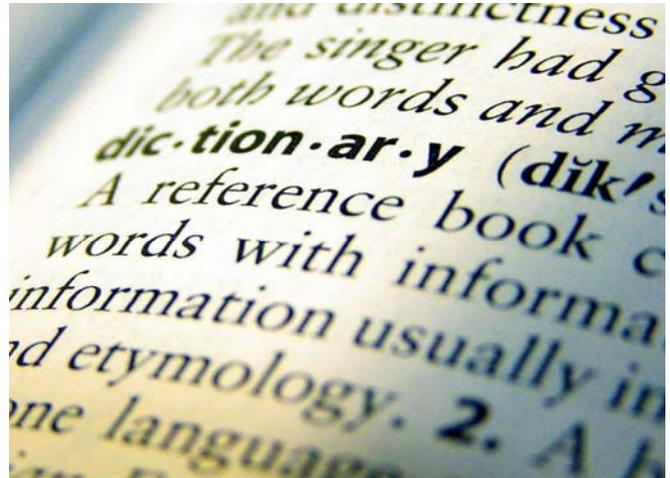
Para las personas adultas aprender un segundo idioma es una tarea difícil. Además, la capacidad para hacerlo es un rasgo que varía notablemente entre unos individuos y otros, de manera que para algunos, aprender nuevos idiomas es fácil y rápido, mientras que para otros es un proceso largo y tortuoso. Un nuevo estudio de la Universidad de Washington acaba de aportar nuevas claves sobre porqué se producen estas diferencias, al encontrar que la aptitud para aprender un segundo idioma se ve fuertemente influida por la interacción entre la estructura cerebral y ciertos factores genéticos.

Estudios previos mostraban que el volumen y la densidad de la sustancia gris cerebral están relacionados con el aprendizaje de idiomas extranjeros e indicaban que el cerebro humano adulto tiene cierta capacidad de reorganización conectiva cuando es expuesto de forma intensa a un nuevo idioma. No obstante, hasta el momento no se había evaluado la influencia de los factores genéticos sobre los cambios cerebrales asociados al aprendizaje de nuevos idiomas.

En el trabajo, publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, los investigadores pretendían caracterizar la relación entre las propiedades de las fibras nerviosas que conforman la sustancia blanca cerebral durante la inmersión de una persona en un segundo idioma además de determinar si polimorfismos genéticos en el gen *COMT* influyen en esta relación.

Para ello reclutaron estudiantes procedentes de China recién incorporados a la Universidad de Washington y escanearon sus cerebros (mediante una técnica de neuroimagen que proporciona información sobre las conexiones cerebrales) durante un intenso programa de aprendizaje del inglés. De este modo, observaron que la exposición al inglés aumentaba la conectividad en las áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje.

A continuación, los investigadores evaluaron un polimorfismo del gen *COMT* en los participantes del es-



La capacidad para aprender un segundo idioma varía notablemente entre unas personas y otras. Imagen: Caleb Roenigk.

tudio. *COMT* codifica para una enzima encargada de metabolizar catecolaminas como la adrenalina, la noradrenalina o la dopamina y el polimorfismo analizado, consistente en un cambio de aminoácido de valina (Val) a metionina (Met), altera la actividad del enzima y ha sido relacionado con diversas enfermedades psiquiátricas además de influir en la actividad cerebral en algunas regiones como el cortex prefrontal. Debido a estas razones, el equipo consideró que la variación en el gen *COMT* podía influir en la reorganización cerebral producida durante el aprendizaje de un segundo idioma.

Los estudiantes con genotipo Met/Val o Val/Val que participaron en el programa para aprender inglés mostraron un aumento en la conectividad cerebral respecto a aquellos que no habían atendido a estas clases. Sin embargo, aquellos portadores del genotipo Met/Met no mostraron ningún cambio estructural en la sustancia blanca, en respuesta a la intensa exposición al aprendizaje de un nuevo idioma.

“Nuestro estudio muestra por primera vez que las variaciones en el gen *COMT* están relacionadas a cambios en la sustancia blanca del cerebro como resultado del aprendizaje,” indica Ping Mamiya, primer autor del trabajo.

Los investigadores proponen en el estudio diferentes



la capacidad para aprender un segundo lenguaje está influida por la interacción entre la estructura de la sustancia blanca y factores genéticos. *University of the Fraser Valley students and teachers. Rick Collins Photography – UFV. 1-604-799-0219. CC BY 2.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>).*

explicaciones biológicas, no excluyentes entre sí, para la relación entre la actividad de la enzima COMT y los cambios estructurales cerebrales asociados al aprendizaje de un nuevo idioma. También indican que serán necesarios nuevos avances en las técnicas de neuroimagen para poder caracterizar mejor las interacciones entre los diferentes tipos celulares implicados.

A pesar del reducido tamaño de la muestra utilizada, los resultados del trabajo muestran que la capacidad para aprender un segundo lenguaje está influida por la interacción entre la estructura de la sustancia blanca y factores genéticos. Los cambios estructurales detectados en la sustancia blanca junto con la variación genética observada en COMT explican hasta un 46% de la varianza observada en los resultados finales de las pruebas de inglés de los estudiantes participantes. Futuros estudios deberán confirmar estos resultados e identificar otros factores que puedan influir también en esta característica.

“La capacidad humana para aprender cualquier habilidad varía enormemente y queremos conocer por

qué,” indica Patricia Kuhl, directora del trabajo. “Saberlo contesta una pregunta básica de ciencia pero podría llevar también a procedimientos que mejoren el aprendizaje.”

Referencia: Mamiya PC, et al. *Brain white matter structure and COMT gene are linked to second-language learning in adults*. PNAS. 2016. doi:10.1073/pnas.1606602113

Fuente: *Success in second language learning linked to genetic and brain measures*. <http://www.washington.edu/news/2016/06/13/success-in-second-language-learning-linked-to-genetic-and-brain-measures/>

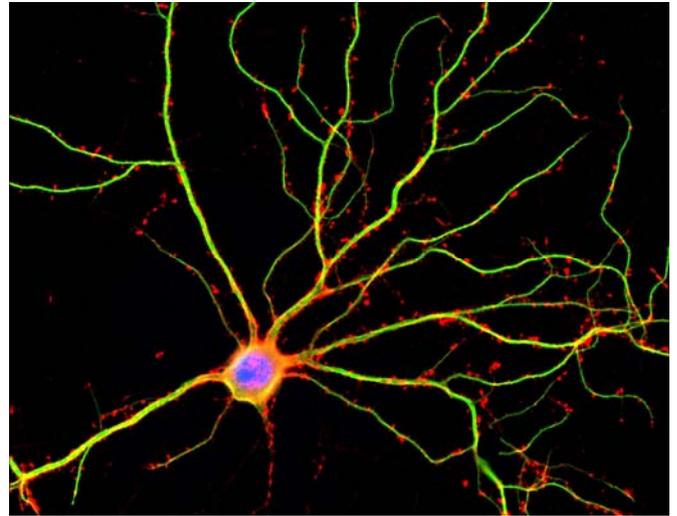
Identificado un nuevo gen relacionado con el Parkinson familiar

Un estudio publicado en *Nature Genetics* acaba de identificar y validar un nuevo gen cuyas mutaciones patológicas provocan la enfermedad de Parkinson.

A pesar de constituir una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, los mecanismos patológicos del Parkinson siguen sin haber sido completamente elucidados. Factores genéticos y ambientales contribuyen a su aparición y desarrollo. Sin embargo, la mayor parte de los casos se presentan de forma esporádica, lo que dificulta poder identificar qué genes contribuyen en mayor o menor grado a la enfermedad. En este contexto, el análisis de los poco frecuentes casos familiares facilita la identificación de alteraciones genéticas concretas relacionadas con el Parkinson que, si bien no explican una proporción importante de los pacientes, sí aportan claves importantes de los mecanismos biológicos que intervienen en esta enfermedad.

El trabajo, dirigido por un equipo de investigadores de la Universidad Northwestern, es fruto del seguimiento y estudio, durante las dos últimas décadas, de una familia afectada por Parkinson. El equipo obtuvo muestras de ADN de 65 miembros de la familia, incluyendo 13 de ellos afectados por la enfermedad y acotó mediante análisis de ligamiento una zona del genoma donde podían encontrarse las causas genéticas de la enfermedad en esa familia en concreto. A continuación, llevaron a cabo una secuenciación de exomas completos y analizaron qué variantes en región codificante cosegregaban con la enfermedad. Tras filtrar las variantes encontradas, identificaron un cambio en el gen *TMEM230* presente en todos los pacientes de la familia.

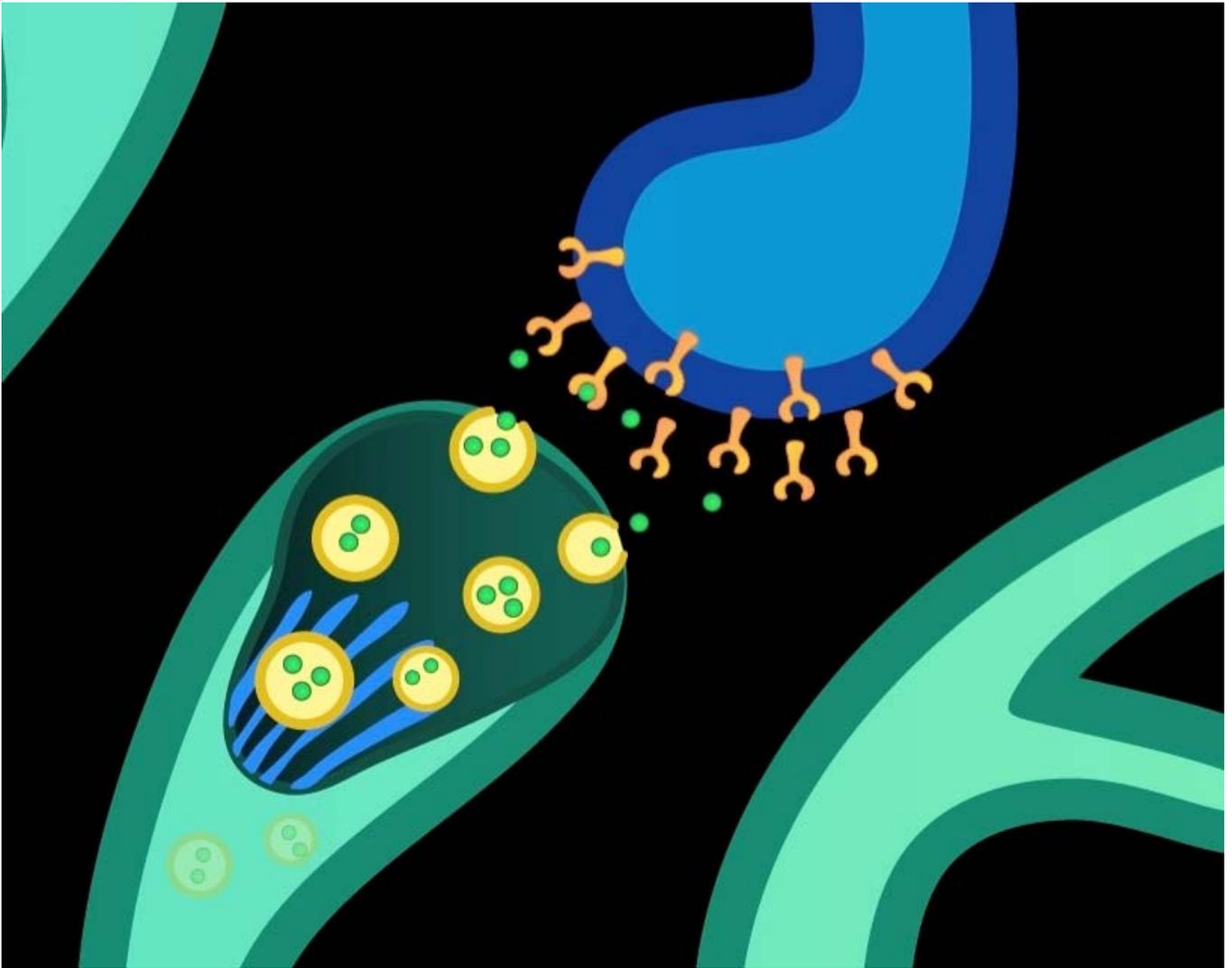
La mutación identificada no aparece en ninguna de las bases de datos analizadas, que incluyen información de más de 15.000 alelos de personas sin la enfermedad. Por el contrario, al evaluar muestras de ADN de 832 pacientes de Norte América, encontraron dos mutaciones en *TMEM230* en sendos pacientes y tras evaluar 574 casos en población china, encontraron otra mutación responsable de 7 casos familiares.



Un estudio acaba de identificar y validar al gen *TMEM230* como gen implicado en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Imagen: Shelley Halpain, UC San Diego.

TMEM230 codifica para una proteína transmembrana cuya localización y función exactas se desconocían en el momento de identificar las mutaciones asociadas al Parkinson. Mediante diferentes experimentos de localización, el equipo determinó que, en ratón, *Tmem230* se encuentra en estructuras vesiculares de las neuronas, incluyendo las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, células especialmente sensibles y afectadas en la enfermedad de Parkinson. Los resultados del trabajo apuntan a que estas vesículas pertenecen al sistema de endosomas tempranos y participan en el reciclaje de vesículas sinápticas, necesarias para la comunicación neuronal. Los investigadores proponen que las mutaciones en *TMEM230* alteran el tráfico de vesículas sinápticas en las neuronas contribuyendo a la patogénesis del Parkinson en estos pacientes.

Tras el trabajo, *TMEM230* se suma a los genes *VPS35* y *LRRK2* y se convierte en el tercer gen identificado como causal de la enfermedad de Parkinson. Los investigadores plantean además que los tres genes relacionados con la enfermedad, *TMEM230*, *VPS35* y *LRRK2*, podrían participar en rutas moleculares comunes. "Creemos que los defectos en el tráfico de vesículas son un mecanismo clave en la enfermedad



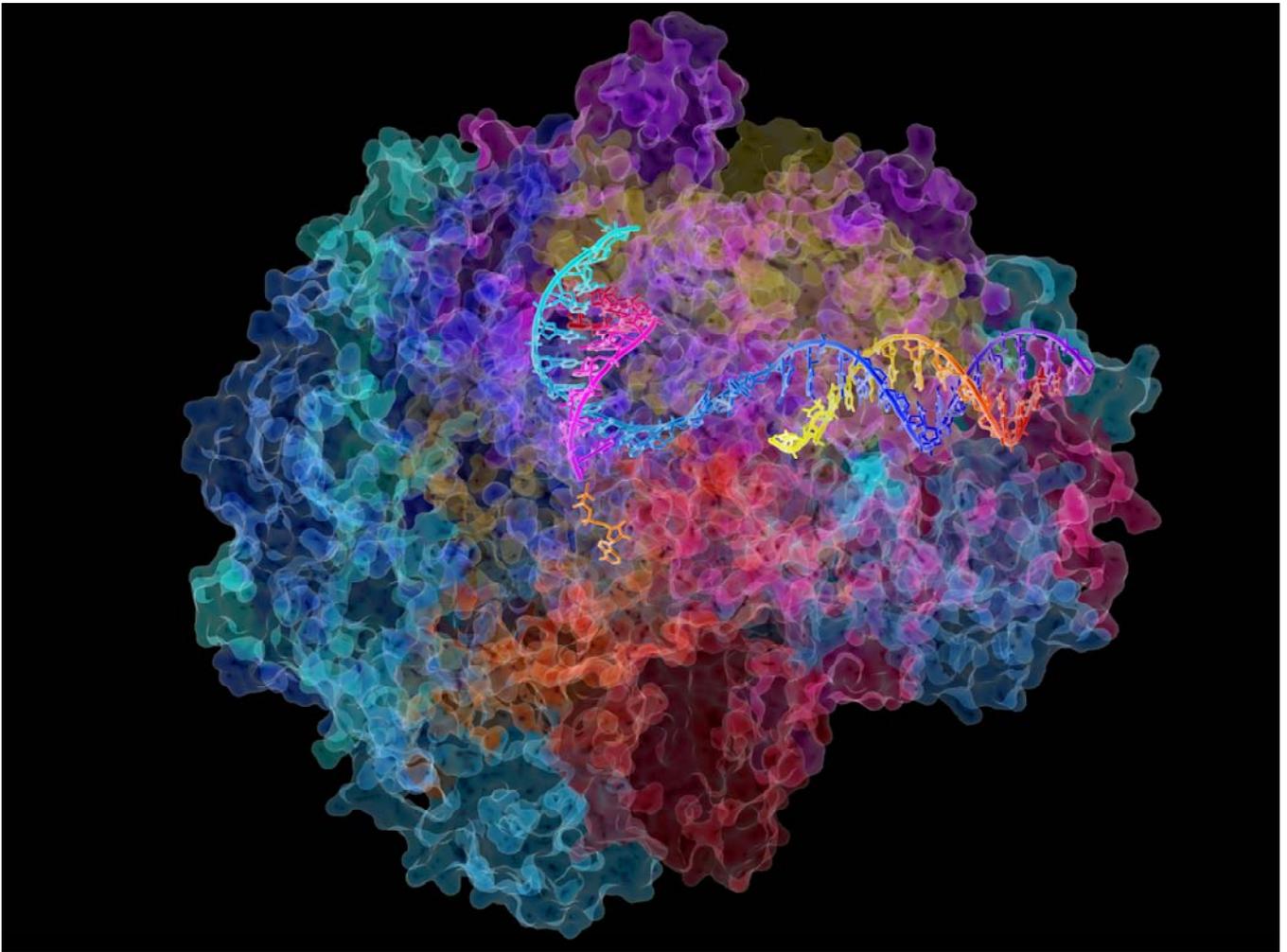
Los investigadores proponen que las mutaciones en *TMEM230* alteran el tráfico de las vesículas sinápticas en las neuronas, contribuyendo a la patogénesis del Párkinson. Imagen: Sinapsis nerviosa. *National Institute Mental Health, NIH*

de Párkinson, no sólo para los casos con esta mutación, sino en una ruta común para la mayoría de los casos,” manifiesta Han-Xiang Deng, primer autor del trabajo. “Los tres genes autenticados se concentran en las vesículas sinápticas. Nuestros nuevos resultados sugieren que la normalización del tráfico de vesículas sinápticas podría ser una estrategia para el futuro desarrollo terapéutico. Podemos desarrollar fármacos que promuevan esta ruta crítica.”

Referencia: Deng HX, et al. *Identification of TMEM230 mutations in familial Parkinson’s disease*. Nat Genet. 2016. Doi: 10.1038/ng.3589

Fuente: *New Gene Shown to Cause Parkinson’s Disease*. <http://news.feinberg.northwestern.edu/2016/06/new-gene-shown-to-cause-parkinsons-disease/>

CRISPR para ARN: nuevo sistema de edición génica



Un estudio revela un nuevo sistema CRISPR dirigido a ARN en lugar de a ADN. Este nuevo sistema aprovecharía la temporalidad de las moléculas de ARNm. En la ilustración se muestra la síntesis de ARN a partir del ADN. Imagen: David Bushnell, Ken Westover and Roger Kornberg, *Stanford University* (CC BY 2.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>).

Fran Garrigues, *Genética Médica News*

Un estudio realizado en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) revela un nuevo sistema CRISPR dirigido a ARN en lugar de a ADN.

El sistema CRISPR-Cas, desarrollado durante los últimos años como una importante herramienta de edición génica, deriva de un sistema inmunológico adaptativo empleado por los microorganismos para protegerse frente a elementos genéticos foráneos. CRISPR se divide en dos clases en función de la estructura del módulo de interferencia. Por un lado, la clase 1, engloba los sistemas compuestos por complejos de

multi-subunidades proteicas, mientras la clase 2 reúne aquellos sistemas que emplean un único efector proteico.

Los investigadores del artículo, publicado en *Science*, han caracterizado el sistema de clase 2 VI-A CRISPR-Cas en *Leptotrichia shahii* como método de defensa frente a infecciones virales. Este sistema utiliza C2c2 como efector proteico, con la particularidad de que esta enzima es capaz de unirse y degradar ARN, frente a los sistemas más conocidos y utilizados en edición génica que se unen y modifican ADN.

Frente al sistema CRISPR destinado a modificar el ADN, el nuevo CRISPR dirigido a ARN permite reali-

zar cambios temporales en el genoma, debido a que el ARN es un intermediario transitorio e inestable entre el ADN y las proteínas. Además, aporta mayor especificidad y funcionalidad para bloquear la expresión génica de genes de interés que los ya existentes métodos basados en ARN pequeños de interferencia (ARNip). Por último, la capacidad de manipular específicamente el ARN, ofrece la posibilidad de manejar la funcionalidad de los genes de una forma más guiada, que puede ser empleada en el estudio de enfermedades.

El trabajo muestra otras aplicaciones de esta técnica de edición génica, como por ejemplo, la utilización de C2c2 para etiquetar por fluorescencia las moléculas de ARN y poder estudiar su localización subcelular, o para añadir módulos que modifiquen la funcionalidad o translocación de determinados transcritos. La alteración de la localización del ARN, a través del ensamblaje de los componentes del sistema CRISPR con otros dominios proteicos que presenten afinidad por compartimentos subcelulares característicos, es otro posible uso de este método.

“C2c2 abre la puerta a una nueva frontera de poderosas herramientas basadas en CRISPR” manifiesta el autor Feng Zhang, miembro del Instituto Broad del MIT, investigador del Instituto de Investigación del Cerebro del MIT y profesor del Departamento de Ciencias Cognitivas y del Cerebro del MIT. “Hay un inmenso número de posibilidades para C2c2 y estamos entusiasmados por poder desarrollarlas dentro del ámbito de la investigación en ciencias biológicas y en medicina”

“El estudio de C2c2 desvela un mecanismo biológico fundamental empleado por las bacterias para defenderse frente a virus” señala Eugene Koonin, autor y líder del grupo de Genómica Evolutiva en el National Institutes of Health (NIH).

Omar Abudayyeh, primer coautor y estudiante en el laboratorio de Zhang, asegura que el mayor impacto de C2c2 recae en la comprensión del papel que desempeña el ARN en enfermedades y funciones celulares.

Referencia:

Abudayyeh OO, et al. *C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector*. Science. 2016 Jun 2. pii: aaf5573. DOI: 10.1126/science.aaf5573

Fuente: *New CRISPR system for targeting RNA*. <http://news.mit.edu/2016/new-crispr-system-targeting-rna-0602>

El receptor de vitamina D promueve la esteatosis en la enfermedad del hígado graso no alcohólico

José Manuel Valdivielso¹ y Ramiro Jover²

1 Experimental Nephrology Laboratory, IRB Lleida, Lleida.

2 Experimental Hepatology Unit, IIS Hospital La Fe & Dep. Biochemistry and Molecular Biology, University of Valencia.

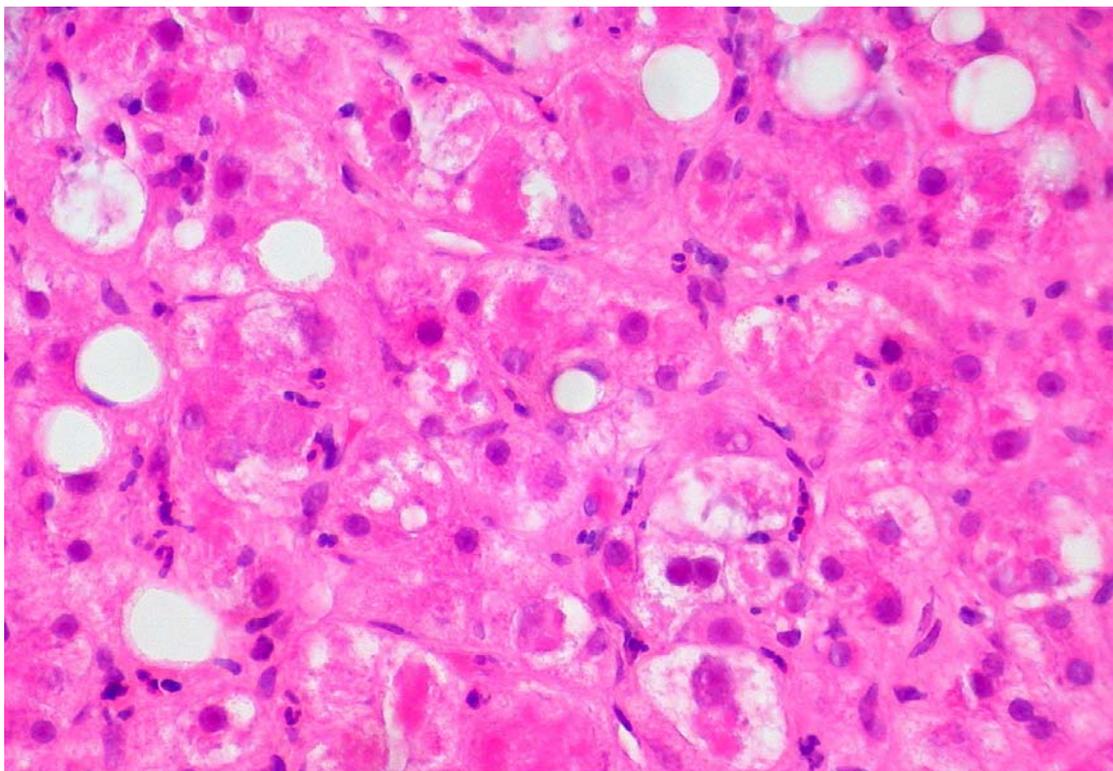
La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) abarca a un grupo de afecciones en las que el denominador común es la acumulación excesiva de grasa dentro del hígado (esteatosis) en personas que consumen poco alcohol o nada.

Estos pacientes pueden presentar una esteatosis simple, que se podría considerar benigna, ya que dicha grasa bien controlada no debería dañar al hígado. Sin embargo, un porcentaje de los pacientes presentan una afección más grave, llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en la que la esteatosis se presenta junto con inflamación hepática y diferentes grados de fibrosis. La EHNA sí que es una afección grave, capaz de derivar a cirrosis, cuando el hígado

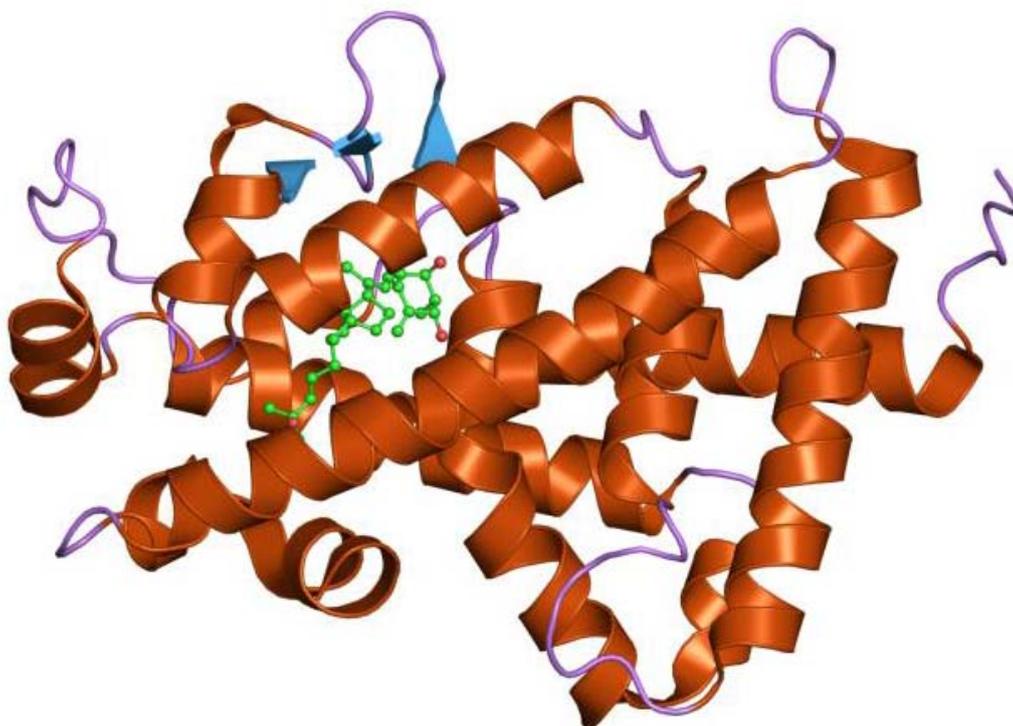
acumula lesiones y tejido fibroso, lo que conduce a que el hígado sea incapaz de funcionar adecuadamente. Algunos pacientes que desarrollan cirrosis terminan necesitando un trasplante de hígado.

La EHGNA es la enfermedad hepática más frecuente en el mundo y la causa más común de alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática en Estados Unidos. En las últimas décadas la prevalencia de la EHGNA se ha incrementado considerablemente afectando en algunos países a casi un tercio de la población. Además, en pacientes con sobrepeso y obesidad la enfermedad aparece hasta en un 80 % de los casos. La EHGNA también se observa muy frecuentemente en pacientes con síndrome metabólico, caracterizado por diabetes o prediabetes (resistencia a la insulina), sobrepeso u obesidad, dislipemia (niveles elevados de colesterol y triglicéridos) e hipertensión.

Los mecanismos que conducen al EHGNA todavía no se conocen completamente, pero las evidencias encontradas apoyan múltiples mecanismos y factores



Biopsia de hígado con signos de esteatohepatitis. Imagen: Ed Uthman CC BY 2.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>)



La inhibición o modulación del receptor de la vitamina D en el hígado podría revertir el desarrollo de la esteatosis hepática no alcohólica. Imagen: Estructura molecular del receptor de la vitamina D. Jawahar Swaminathan y personal del *European Bioinformatics Institute* – <http://www.ebi.ac.uk/pdbe-srv/view/images/entry/2hb8600.png>, displayed on <http://www.ebi.ac.uk/pdbe-srv/view/entry/2hb8/summary>.

de riesgo. Hay numerosos condicionantes aceptados, como el estilo de vida sedentario, la dieta no equilibrada, el exceso de calorías, las variantes genéticas, los medicamentos, etc. que favorecen la disfunción de diversas rutas metabólicas y el incremento de ácidos grasos libres en el torrente circulatorio; los cuales terminan por acumularse en las células del hígado donde provocan múltiples alteraciones fisiopatológicas. Recientemente se ha demostrado que en este proceso de captación y acumulación de grasa en el hígado intervienen algunos factores de transcripción de la familia de los receptores nucleares, como PPAR α , PPAR γ , LXR o FXR.

Estos hallazgos han despertado el interés en los receptores nucleares como posibles factores implicados en la patogénesis de la EHGNA y también como potenciales dianas terapéuticas. Sin embargo, hasta ahora no se había prestado atención a un importante miembro de esta familia: el receptor de vitamina D (VDR).

El VDR media los efectos biológicos de la vitamina D a través de la activación de diversos genes. El VDR es abundante en el intestino, los riñones, los huesos

y la glándula paratiroidea donde se activa por la vitamina D para controlar la homeostasis del calcio y el fósforo. Pero en realidad el VDR está presente en casi todas las células lo que sugiere una función más amplia.

En el hígado, el posible papel del VDR ha pasado desapercibido durante mucho tiempo debido a que su concentración es muy baja en los hepatocitos, las células principales del hígado. Sin embargo, aunque a baja concentración, el VDR está allí y puede activar varios genes relacionados con el metabolismo de los ácidos biliares. De hecho uno de estos ácidos biliares es capaz de unirse y activar al VDR, de un modo similar a la vitamina D. Esto nos indicaba que el VDR también puede ser relevante en la fisiología y patología del hígado. De hecho las alteraciones en la expresión de VDR, que son importantes en numerosas enfermedades; también son críticas para algunos trastornos hepáticos tales como cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune. Sin embargo, un posible papel de VDR en otras patologías hepáticas prevalentes, como la EHGNA no se había investigado nunca.

En el presente estudio hemos demostrado por primera vez que la expresión del VDR aumenta en los hepatocitos de los hígados con EHGNA.

En primer lugar medimos los niveles de VDR en el hígado de dos modelos animales de EHGNA: ratones apoE *knockout* (KO) con dieta rica en grasa y ratones de tipo salvaje con dieta deficiente en metionina y colina. También investigamos los niveles de VDR en pacientes con la distintos estadios de la enfermedad: hepatosteatosis simple y esteatohepatitis. La expresión de VDR se indujo notablemente en el hígado de los dos modelos de ratón, así como en pacientes con hepatosteatosis, pero disminuyó en la esteatohepatitis.

Para valorar la relevancia del VDR en estas condiciones inducidas hemos delecionado el gen VDR en ratones y observado que en estas circunstancias sus hígados no acumulan gasa y no se ponen enfermos, lo que indica que, efectivamente, el VDR inducido en la EHGNA desempeña un papel clave en la aparición de la enfermedad. En concreto, la deleción de VDR en ratones apoE KO con una dieta rica en grasa protegió contra el hígado graso, la dislipemia y la resistencia a la insulina, y provocó una disminución de los ácidos biliares plasmáticos. El papel de VDR en la fibrosis se determinó también en ratones VDR KO tratados con tioacetamida, pero observamos que la ausencia de VDR no influía en la fibrosis.

El análisis del mecanismo molecular nos ha indicado que la promoción de la esteatosis por VDR resulta de la activación de rutas metabólicas para la síntesis y acumulación de lípidos, y de la inhibición de vías para oxidar y eliminar la grasa en los hepatocitos. Así pues, los hígados de los ratones apoE KO & VDR KO mostraron disminución de la expresión de genes lipogénicos (*CD36*, *DGAT2*, *C/EBP α* , *PPAR γ*), y aumento de la expresión de genes de movilización y oxidación de grasas (*PNPLA2*, *LIPIN1*, *PGC1 α*).

La relevancia de VDR también se evaluó en ratones apoE KO con dieta rica en grasa mediante tratamiento con paricalcitol, y en células HepG2 humanas por transfección o silenciamiento del VDR. El tratamiento con paricalcitol tuvo efectos opuestos (a la deleción del VDR) sobre la esteatosis y la expresión génica. Por último, este conjunto de genes mostraron

respuestas concordantes cuando VDR se sobreexpresó o se silenció en las células hepáticas humanas HepG2.

La interpretación de estos resultados en el contexto biológico podría tener varias lecturas. En primer lugar, aunque es cierto que en los animales sin VDR no se produjo acumulación de grasa en el hígado tras la dieta alta en grasa, estos presentaban unos niveles de aterosclerosis más elevados que los animales que sí tenían VDR. Parece por tanto, que la presencia del VDR en el hígado sería un mecanismo protector para el resto del organismo contra el exceso de grasa en la dieta. Sin embargo, el precio a pagar en dietas crónicas con alto contenido en grasa sería una acumulación excesiva en el hígado y la aparición de esteato-sis. Otra visión podría estar relacionada con la capacidad de los mamíferos de detectar las condiciones climáticas más apropiadas para crecer y engordar. En periodos estivales con elevada radiación solar, los niveles de vitamina D aumentarían y por tanto también se captaría más calcio y fósforo y se acumularía más grasa en tejido adiposo y en hígado en previsión de tiempos peores. En los inviernos, con menos horas de luz solar y niveles de vitamina D más bajos, la menor activación del VDR provocaría un aumento de la actividad de UCP1 que 'quemaría' la grasa para mantener la temperatura corporal.

En resumen, hemos descubierto que la concentración del receptor VDR aumenta en los hepatocitos en una etapa temprana del desarrollo de la EHGNA, tanto en los hígados de los ratones modelo como en los seres humanos con la enfermedad. Si se elimina el VDR, hay cambios importantes en el metabolismo de los lípidos en los hepatocitos y no se acumula grasa en el hígado. Llegamos a la conclusión de que el receptor VDR promueve la EHGNA y sugerimos que su modulación o inhibición (terapéutica) selectiva en el hígado podría revertir esta enfermedad en sus inicios.

Referencia: Bozic M, et al. *Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis*. J Hepatol. 2016 May 28. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.031>

La información genética como guía para el desarrollo de fármacos

A menudo, fármacos prometedores para el tratamiento de una enfermedad fallan en los últimos pasos para su aprobación, o incluso una vez aprobados en base a su efectividad contra la enfermedad, deben ser retirados debido a efectos no esperados.

Un estudio, publicado en *Science Translational Medicine*, muestra cómo la información genética puede ser utilizada para validar dianas terapéuticas en las primeras fases del desarrollo de fármacos y determinar si un fármaco puede aumentar el riesgo de los pacientes a desarrollar otras condiciones

Los investigadores llevaron a cabo una prueba de concepto considerando los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, teniendo en cuenta que para ser aprobado, un fármaco antidiabético no debe estar asociado a un riesgo cardiovascular incrementado.

Así, los investigadores analizaron la variación genéti-

ca en seis genes que codifican para dianas moleculares de fármacos para la diabetes de tipo 2 o la obesidad y determinaron si había alguna variante asociada a rasgos metabólicos como el índice de masa corporal o los niveles de glucosa. El objetivo era encontrar variantes genéticas naturales que replicaran la acción del fármaco, para posteriormente evaluar si estaban también relacionadas con el riesgo a otras condiciones, en este caso, cardiovasculares.

Al estudiar la asociación de las variantes en las dianas moleculares para fármacos para la diabetes con el riesgo cardiovascular, el equipo identificó una variante en el gen *GLP1R* asociada a un menor riesgo a la diabetes de tipo 2, consistente con su utilización como diana para fármacos antidiabéticos. A continuación, utilizando información de casi 62.000 pacientes con enfermedad coronaria y 160.000 controles, los investigadores encontraron que la misma variante está asociada con la protección frente a la



La información genética puede ser utilizada como guía para el desarrollo de fármacos. Imagen: MedigenePress S.L.

enfermedad cardiaca. Estos resultados apuntan a que los fármacos agonistas de GLP1R probablemente no confieren un riesgo aumentado a desarrollar una enfermedad cardiovascular y cumplen así uno de los requerimientos necesarios para su consideración como fármacos antidiabéticos.

“Esto sugiere que la genética humana puede apoyar el desarrollo de nuevas terapias y ofrecer nuevo conocimiento sobre su seguridad de forma temprana en el desarrollo de fármacos,” indica Robert Scott, investigador en la Universidad de Epidemiología de la Universidad de Cambridge y primer autor del trabajo.

“Investigar de desarrollar nuevas medicinas es un viaje largo, caro y arriesgado, y cualquier conocimiento que ganemos sobre los procesos del organismo, en relación a la enfermedad podría ayudar a mejorar nuestra capacidad de éxito,” señala Dawn Waterworth, uno de los directores del trabajo e investi-

gador de GSK. Waterworth señala que las colaboraciones entre empresa y universidad que agrupa recursos y experiencia permiten expandir el conocimiento de las enfermedades y así contribuir a reducir el riesgo a que los tratamientos fallen en los últimos estadios de desarrollo.”

Referencia: Scott RA, et al. *A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease.* Sci Transl Med. 2016.. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad3744

Fuente: *Genetic approach could help identify side-effects at early stages of drug development.* <https://www.cam.ac.uk/research/news/genetic-approach-could-help-identify-side-effects-at-early-stages-of-drug-development>



Specialistas en servicios y productos de análisis genético
 Imegen.es

Más de 20 años de experiencia en genética y genómica, trabajando para acelerar el diagnóstico de miles de pacientes para mejorar su calidad de vida

- de 6.000 Genes estudiados
- de 40.000 Muestras analizadas
- 100% Fiabilidad en los resultados

imegen

La función de las células madre y la respuesta al estrés, controladas por la síntesis de proteínas

Sandra Blanco

*Wellcome Trust – MRC Cambridge Stem Cell Institute
– University of Cambridge en Cambridge (Reino Unido)*

La revista *Nature* acaba de publicar un estudio, con la investigadora española Sandra Blanco como primera autora, donde se identifica la regulación de la metilación de ARN, como posible diana terapéutica de cáncer para eliminar específicamente células madre de cáncer.

Los tratamientos convencionales de cáncer suelen fallar porque no están dirigidos para eliminar específicamente células madre o regeneradoras del cáncer. Al no eliminarse este tipo de células se producen recaídas, es decir el cáncer vuelve a aparecer y este nuevo tumor es resistente a cualquier tratamiento habitual. Por lo tanto es necesario diseñar terapias que específicamente eliminen las células que regeneran el tumor.

Con el fin de encontrar potenciales terapias que eliminen este tipo de células madre, el grupo liderado por Michaela Frye en el *Wellcome Trust Centre – MRC Stem Cell Institute* de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), en el que trabaja la investigadora Sandra Blanco, comenzó este estudio buscando cuáles son las propiedades moleculares que hacen a estas células únicas y que las diferencian de las células de tejidos sanos.

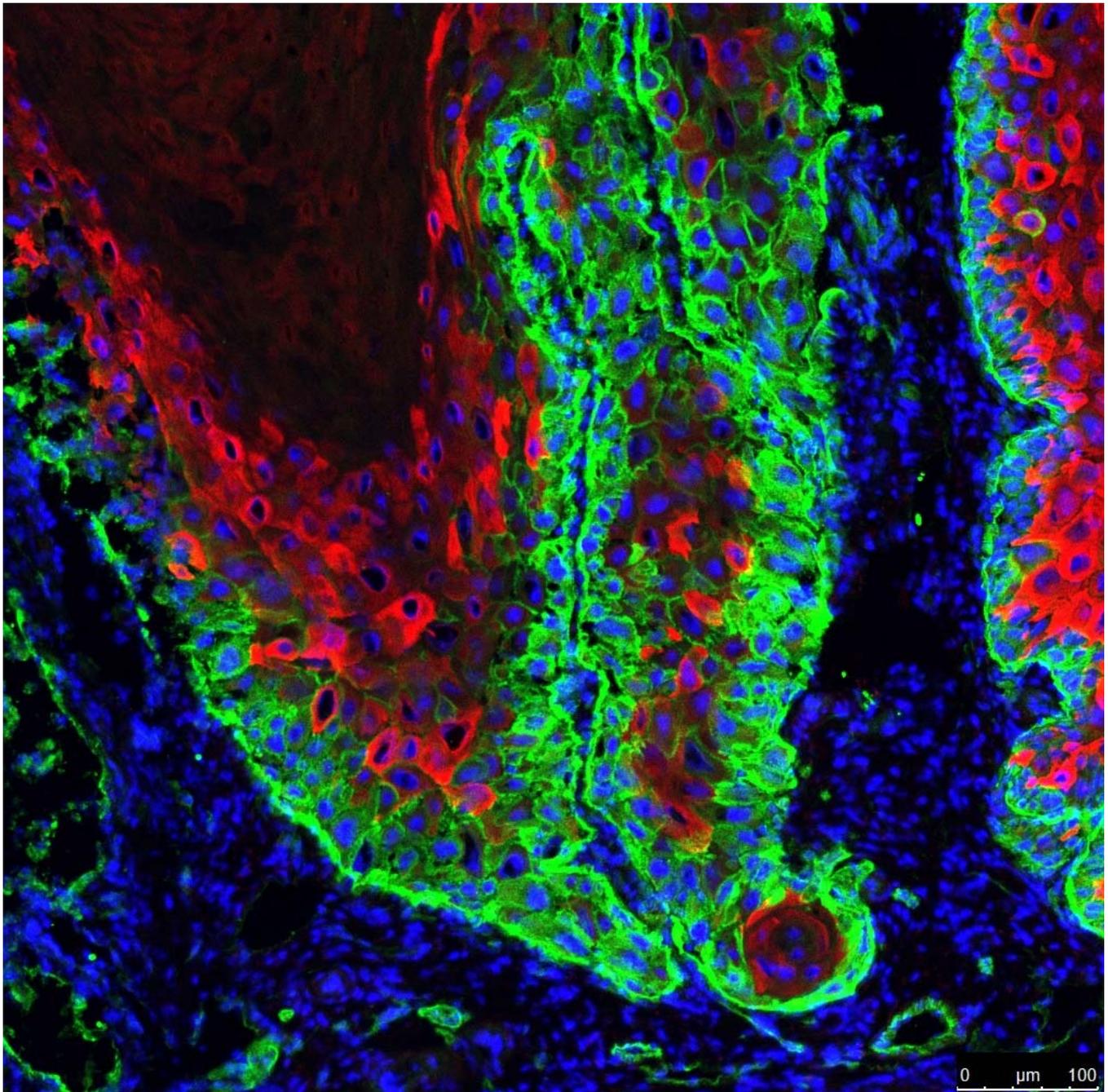
Sorprendentemente, los investigadores identificaron dos propiedades moleculares exclusivas de las células madre de cáncer de piel que se desconocían por completo. Estas células se caracterizan por tener una regulación de la maquinaria de síntesis de proteínas exclusiva y dependiente de la metilación del ARN. Precisamente estas vías de regulación son también cruciales para la regulación de las respuestas a estrés. La exclusividad de este estudio radica en que hasta ahora se desconocía por completo las funcio-

nes de la metilación de ARN y el papel que juega en la exclusiva regulación de la maquinaria de síntesis de proteína. Hasta ahora se pensaba que las células tumorales requerían una alta síntesis de proteínas para mantener el crecimiento del tumor. Sin embargo, este estudio muestra que, aunque la mayoría de las células del tumor sí tienen unos niveles altos de síntesis de proteínas, los niveles de síntesis de proteínas de las células regeneradoras del cáncer son muy bajos, y es precisamente esta propiedad la que les permite mantener su capacidad regeneradora. El estudio demuestra además que esta propiedad está regulada mediante los niveles de metilación de ARN. Aunque se sabía desde hace cinco décadas la existencia de más de un centenar de modificaciones de ARN, hasta ahora se desconocía cuál era la función de la metilación de ARN en células de mamíferos.

En este estudio se ha demostrado por primera vez la importancia de las modificaciones de ARN en enfermedades humanas. En concreto se ha demostrado que la metilación de la citosina-5 (ó m₅C) del ARN de transferencia por la metilasa NSUN2, es uno de los motores moleculares que regula la maquinaria de síntesis de proteína en las células madre. En estas células, la metilación de ARN de transferencia o ARNt regula el procesamiento de éstos en pequeños fragmentos de ARN. Estos pequeños fragmentos de ARN tienen como función molecular inhibir la maquinaria convencional de síntesis de proteínas, reduciendo así los niveles de síntesis de proteínas global en las células madre.

Curiosamente, este mismo mecanismo de represión de síntesis de proteínas global, permite o favorece, mediante mecanismos no convencionales, la síntesis de proteínas que son esenciales en el mantenimiento de las propiedades de auto-regeneración de las células madre. Pero curiosamente también son cruciales para las respuestas a estrés celular.

Para validar el estudio, los investigadores usaron ratones manipulados genéticamente que son "knock



Sección de un tumor de piel en ratón. Las células que regeneran el tumor o las células madre están teñidas en verde, en rojo se ven las células más diferenciadas del tumor. Y en azul están teñidos todos los nucleos celulares. Imagen cortesía de Sandra Blanco, Universidad de Cambridge.

-out" para la metilasa de citosina-5 de ANRt NSUN2 y a los que se les indujo la formación de tumores de piel. En los tumores de estos ratones, la metilación m5C de ARNt y la síntesis de proteínas es defectuosa en las células madre. Estas células sintetizan más proteínas que son esenciales para la autorregeneración, sin embargo también sintetizan más proteínas para las respuestas a estrés celular. Curiosamente esto hace que las células deficientes en NSUN2 sean más sensibles a agentes citotóxicos como los usados habitualmente en tratamientos anti-

tumorales convencionales.

Finalmente, los investigadores proponen la combinación de agentes anti-tumorales convencionales junto con inhibidores moleculares de metilasas de ARNt, que permitan manipular la maquinaria de síntesis de proteínas para exclusivamente eliminar las células madre del tumor.

Este estudio demuestra por primera vez la función molecular desconocida hasta ahora de la metilación de ARN en humanos y en ratón, y además identifica

por primera vez propiedades exclusivas de células madre de cáncer, entre ellas la baja síntesis de proteínas y la activación de síntesis de proteínas específicas que mantienen sus propiedades y que les permiten combatir procesos de estrés celular, todo ello regulado mediante la metilación de ARN.

La identificación de estas propiedades tan exclusivas de células madre, y la regulación molecular de su maquinaria de síntesis de proteína a través de la metilación de ARN, nos ha permitido eliminar específicamente las células que regeneran el tumor. Y ahora proponemos el uso combinado de terapias convencionales anti-tumorales con inhibidores de metilación de ARN que permitan la eliminación de las células que regeneran el tumor y que son responsables de las recaídas y de las resistencias.

Referencia:

Blanco S, et al. *Stem cell function and stress response are controlled by protein synthesis*. Nature. 2016 Jun 15;534(7607):335-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18282>

Curso Online

Una visión 360° de la Medicina Genómica

Formación especializada en Genética Médica y Genómica de la mano de profesionales expertos del Instituto de Medicina Genómica.

<https://medicinagenomica.com/vision360/>



imegen



Genética Médica

PUBLICIDAD

La ingesta materna de fructosa líquida acentúa la dislipemia que origina el consumo de fructosa en la descendencia hembra adulta

Lourdes Rodríguez¹, María I. Panadero¹, Silvia Rodrigo¹, Núria Roglans², Paola Otero¹, Juan J. Álvarez-Millán³, Juan C. Laguna², and Carlos Bocos¹.

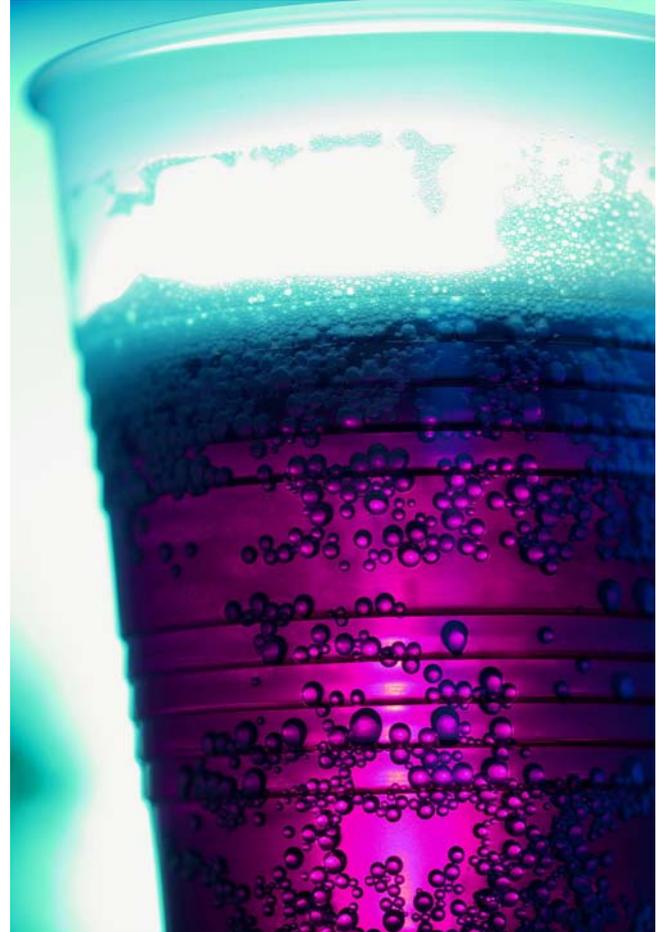
1 Universidad San Pablo-CEU, Madrid. 2 Universidad de Barcelona, CIBERobn, Barcelona. 3 Laboratorios COS, Madrid.

El consumo de bebidas edulcoradas ricas en fructosa ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas, de forma paralela a la mayor incidencia de enfermedades tales como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (Tappy, 2010). Sin embargo, el consumo de bebidas enriquecidas con dicho azúcar no está regulado durante la gestación.

En estudios anteriores, hemos encontrado que la ingesta de fructosa (10% peso/volumen) en el agua de bebida por parte de la madre durante la gestación produce en la progenie una señal defectuosa de la leptina y acumulación de lípidos en el hígado (esteatosis hepática), en la época fetal (Rodríguez, 2013). Es más, ya de adultos, la descendencia macho muestra una señal defectuosa de la insulina y niveles bajos de adiponectina (hormona que sensibiliza los tejidos a la insulina).

Todos estos efectos son exclusivos del consumo de fructosa, ya que en la descendencia procedente de madres que tomaron glucosa no fueron encontrados. Además, fue sumamente curioso observar que la descendencia adulta hembra procedente de esas mismas madres que habían consumido fructosa durante la gestación tampoco presentaba ninguno de esos desajustes metabólicos encontrados en los machos (Rodríguez, 2016a). Sin embargo, nosotros sospechábamos que las descendientes hembra de las madres-fructosa realmente sí que poseían algún fenotipo patológico programado, pero que permanecía oculto a la espera de las condiciones necesarias que lo hicieran emerger.

Así, para provocar su aparición, a la progenie hembra a los 8 meses de edad procedente tanto de madres



Con las limitaciones de extrapolar resultados obtenidos en ratón al ser humano, el estudio pretende alertar a la población sobre los riesgos que conlleva una ingesta excesiva de bebidas edulcoradas ricas en fructosa, tanto para su salud como para la de sus hijos. Imagen: *Pink Sherbet Photography from USA (Fizzy Purple Grape Soda)* [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)].

control, como de madres-fructosa y de madres-glucosa, le administramos durante 3 semanas fructosa al 10% en el agua de bebida (Rodríguez, 2016b). La ingesta de fructosa provocó un incremento en la insulinemia y adiponectinemia en toda la progenie hembra, independientemente de la dieta que habían recibido sus madres. Consecuentemente, los niveles de expresión de diversos genes sensibles a la insulina se vieron modificados de manera similar en toda la progenie, tras el consumo de fructosa. Sin embargo, la progenie procedente de madres-fructosa presentaba, en respuesta a la ingesta de fructosa, mayores

niveles plasmáticos de triglicéridos y ácidos grasos libres (AGL), y eran las únicas descendientes que mostraban esteatosis hepática, en comparación con los otros dos grupos.

En consonancia con ese hecho, la expresión y actividad de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), un factor de transcripción lipogénico, se encontraban incrementadas tras el período de consumo de la fructosa en hembras descendientes de madres-fructosa, pero no así en las hijas de madres control o glucosa. Más aún, la fructoquinasa hepática es una enzima fundamental en el metabolismo de la fructosa y se ha propuesto que, realmente, es uno de los factores responsables de los efectos deletéreos del consumo de fructosa. Pues bien, la expresión de la fructoquinasa hepática estaba precisamente más aumentada tras el consumo de la fructosa en el grupo de hembras procedentes de madres-fructosa.

Uno de los resultados más llamativos es que la fructosa líquida durante la gestación agrava la dislipemia inducida por la fructosa en la descendencia adulta hembra. Sin embargo, hay que resaltar que, mientras el aumento en los niveles plasmáticos y hepáticos de triglicéridos es un efecto típico que se observa en las ratas alimentadas con fructosa (Rodríguez, 2013; Vilà, 2011), la elevación de los niveles plasmáticos de AGL no lo es. Relacionado con esto, se ha demostrado que unos niveles crónicamente altos de AGL en plasma pueden causar resistencia a la insulina y, de hecho, se los considera un importante vínculo entre la obesidad, el desarrollo de síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. Es por ello que, una reducción en los niveles elevados de AGL en plasma está indicada como objetivo terapéutico en el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 (Boden, 2002).

Así pues, a diferencia de lo que ocurría en machos, en las ratas hembras procedentes de madres que tomaron fructosa líquida durante la gestación, fue necesario un consumo posterior de este tipo de bebidas en la edad adulta para desencadenar una alteración en los lípidos plasmáticos y una acumulación de grasa hepática, características típicas del síndrome metabólico. Resultando, por lo tanto, más pro-

piensas al desarrollo de estas patologías que las descendientes de madres gestantes que no consumieron fructosa o que consumieron otro tipo de azúcares (p. ej. glucosa).

Con las limitaciones evidentes de extrapolar los resultados encontrados en el modelo animal al ser humano, el presente estudio pretende alertar a la población en general, principalmente a las gestantes, sobre los peligros que conlleva una ingesta excesiva de bebidas edulcoradas ricas en fructosa, tanto para su salud como para la de sus hijos.

Referencia:

Rodríguez, L et al. *Liquid fructose in pregnancy exacerbates fructose-induced dyslipidemia in adult female offspring*. J Nutr Biochem. 2016. 32:115-122. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.02.013>

Bibliografía:

Boden G et al. *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. Eur J Clin Invest. 2002.32(Suppl. 3):14-23. Doi: 10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x

Rodríguez L et al. *Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signalling*. J Nutr Biochem. 2013. 24:1709-1716. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.011

Rodríguez L et al. *Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny*. Eur J Nutr. 2016a 55:665-674. Doi: 10.1007/s00394-015-0886-1

Tappy L et al. *Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity*. Physiol Rev. 2010. 90:23-46. Doi: 10.1152/physrev.00019.2009

Vilà L et al. *Liver AMP/ATP ratio and fructokinase expression are related to gender differences in AMPK activity and glucose intolerance in rats ingesting liquid fructose*. J Nutr Biochem. 2011. 22(8):741-751 doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.005

Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples *loci* asociados a la impronta genética

Marta Sanchez-Delgado

Grupo de impronta genética y cáncer, Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) – Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona.

La impronta genética es un mecanismo epigenético que regula la expresión de un determinado número de genes mediante regiones diferencialmente metiladas. Como el resto del genoma, cada individuo tiene dos copias de estas regiones (*loci*), una de origen materno, y la otra de origen paterno, pero en este caso, únicamente una de las dos se expresa (en el ejemplo de la figura 1, la copia paterna del gen), mientras que la otra se encuentra silenciada y asociada a metilación del ADN – adición de un grupo metilo a la citosina del dinucleótido CpG – (en la figura 1, la copia materna). Cada *loci* regulado por impronta genética se encuentra asociado al menos a una región diferencialmente metilada establecida en los gametos, que se mantiene y resiste a la reprogramación epigenética producida durante el desarrollo embrionario (Figura 2).

Aunque las regiones diferencialmente metiladas representen una pequeña parte de la metilación total

del ADN, su adquisición o protección defectuosa está asociada al desarrollo de enfermedades de la impronta. Algunos estudios muestran una mayor incidencia de estos trastornos en niños nacidos mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). De todos modos, esta posible asociación no tiene por qué ser debida a los procesos de manipulación llevada a cabo en las TRA, es posible que los defectos epigenéticos puedan hallarse de manera intrínseca en los gametos de los pacientes con problemas de fertilidad que optan por tener descendencia mediante estas técnicas.

Se han descrito 8 síndromes asociados a este tipo de defectos que generalmente se caracterizan por la expresión aberrante de uno o varios genes localizados en la misma región cromosómica (tabla 1). Este defecto se puede producir por varios mecanismos como mutaciones puntuales en el gen o su región reguladora, duplicaciones o deleciones de la región, disomías uniparentales (en las cuales las dos copias del cromosoma al que pertenece la región afectada provienen de un mismo progenitor) o bien, por defectos epigenéticos en la región diferencialmente metilada asociada. Sin embargo, existen casos descritos en los cuales se encuentra afectada la metilación de más de una región regulada por impronta genética. Por ello, para poder identificar las posibles causas de estos defectos en múltiples *loci*, se han buscado en

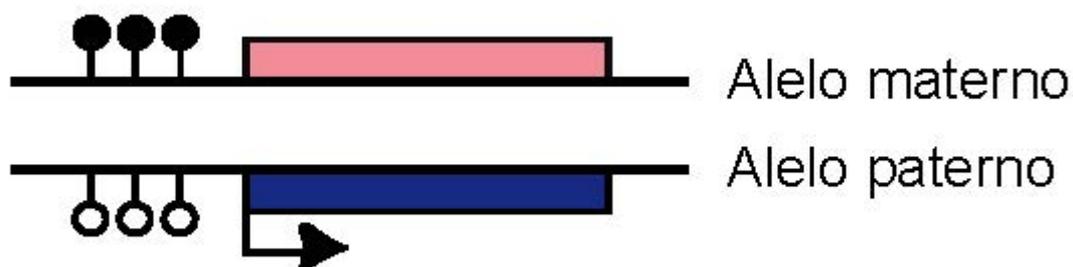


Figura 1. Regulación por impronta genética. Las líneas negras representan hebras de ADN; las redondas negras son citosinas metiladas; las blancas, citosinas no metiladas; el rectángulo rojo claro, la copia del gen no expresada (origen materno) y el rectángulo azul junto con una flecha, la copia del gen expresada (origen paterno). Imagen cortesía de Marta Sánchez.

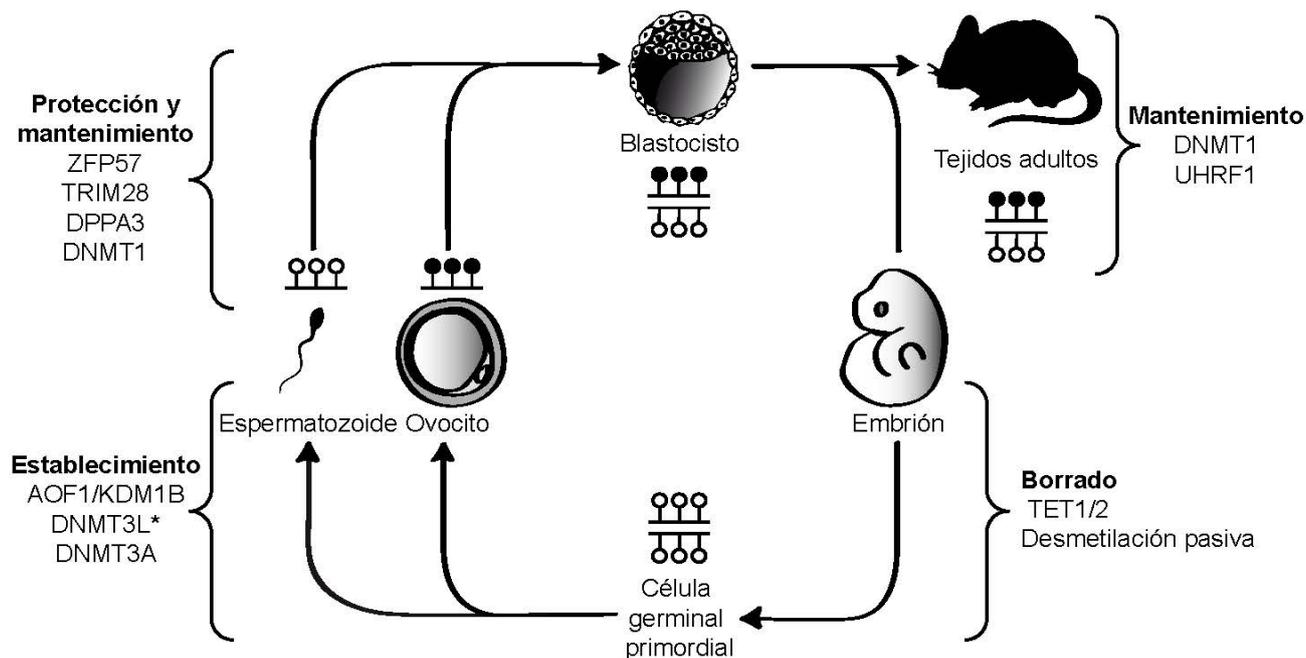


Figura 2. El ciclo vital de la metilación asociada a la impronta genética en ratón. Representación de sus principales fases y los factores que intervienen en cada una de ellas en el modelo más estudiado: el ratón. : Reimpreso de Trends in Genetics, 32, Marta Sanchez-Delgado, Andrea Riccio, Thomas Eggemann, Eamonn R. Maher, Pablo Lapunzina, Deborah Mackay, David Monk. *Causes and Consequences of Multi-Locus Imprinting Disturbances in Humans*, 12, Copyright 2016, con el permiso de Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952516300312>.

diferentes pacientes con estas características, posibles mutaciones genéticas en los principales factores que protegen, mantienen o establecen la metilación asociada a impronta genética (Figura 2).

El caso más estudiado de defectos en múltiples *loci* lo encontramos en pacientes de Diabetes Neonatal Transitoria (DNT). Este trastorno del metabolismo se encuentra asociado a la pérdida de regulación por impronta genética en el dominio PLAGL1. Sin embargo, en el 50% de los pacientes donde la causa son defectos epigenéticos, también tiene metilación aberrante en otras regiones reguladas por impronta genética y en muchos de ellos se han descrito mutaciones en el gen ZFP57, que codifica para la síntesis de una proteína clave en la protección y mantenimiento de las regiones diferencialmente metiladas durante el desarrollo embrionario. Debido a estas características, no es de extrañar que por lo general, los pacientes con DNT asociados a mutación en ZFP57 tengan defectos menos severos, puesto que éste no se ha producido en la adquisición de metilación, sino que ha ocurrido más adelante en el desa-

rollo embrionario y por lo tanto, no todas las células del paciente se verán afectadas.

Existe un caso severo de defectos en múltiples loci donde todas las regiones de metilación materna asociadas a la impronta genética se ven afectadas: las molas hidatiformes recurrentes. Las molas hidatiformes completas son embarazos aberrantes caracterizados por el crecimiento excesivo de tejido placentario sin feto, que si no es detectado a tiempo, puede derivar en cáncer. Por lo general, suelen ser esporádicas y originadas por la fusión de dos espermatozoides en un ovocito sin núcleo, pero existe una forma recurrente originada por una fertilización normal donde contribuye un espermatozoide y un ovocito. La mayoría de las mujeres con estas formas de molas recurrentes tienen mutadas las dos copias del gen NLRP7, sugiriendo que codifica para una proteína clave en la adquisición o protección de la metilación materna asociada a la impronta genética. Aunque todavía no se ha descrito el papel de los genes NLRP en éste mecanismo epigenético, cada vez existen más evidencias de su importancia: en

| Síndrome | Región afectada | Defectos en Múltiples Loci |
|---|------------------------|----------------------------|
| Diabetes Neonatal Transitoria (OMIM 601410) | 6q24 (locus PLAGL1) | Sí (50%) |
| Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650) | 11p15 (locus KCNQ1OT1) | Sí (30%) |
| Silver-Russell (OMIM 180860) | 11p15 (locus H19) | Sí (15%) |
| Pseudohipoparatiroidismo (OMIM 603233) | 20q13 (locus GNAS) | Sí (12,5%) |
| Temple (OMIM 616222) | 14q32 (locus MEG3) | Sí |
| Kagami-Ogata (OMIM 608149) | 14q32 (locus MEG3) | Sí |
| Angelman (OMIM 105830) | 15q11-13 (SNRPN) | Sí – 1 caso |
| Prader-Wili (OMIM 176279) | 15q11-13 (SNRPN) | Sí – 1 caso |
| Otros defectos asociados | | |
| Mola hidatiforme recurrente familiar (OMIM 23109) | Todas las regiones | Sí (100%) |

Tabla 1: Enfermedades de impronta – defectos en múltiples loci.

2009 se describió un caso de síndrome de Beckwith-Wiedemann asociado a una mutación en NLRP2 y recientemente se han descrito 5 casos de defectos en múltiples loci asociados a mutaciones en NLRP5.

En definitiva, hasta la fecha se han descrito cinco mutaciones causantes de defectos de metilación en múltiples loci (ZFP57, NLRP2, NLRP5 y los casos más severos asociados a NLRP7), indicando que estos factores son clave para el establecimiento, protección o mantenimiento de la metilación asociada a la impronta genética.

Referencias:

Sanchez-Delgado M, et al. *Causes and Consequences of Multi-Locus Imprinting Disturbances in Humans*, Trends in Genet. 2016 May 24; pii: S0168-9525(16)30031-2. doi: 10.1016/j.tig.2016.05.001.

Sanchez-Delgado M, et al. “*Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci en tras-*

tornos asociados a la impronta genómica”. En: Guiomar Pérez de Nanclares, Pablo Lapunzina (eds.) *Enfermedades de impronta – Guías de buena práctica clínica*. Primera edición. 2016. pp. 223-256. ISBN: 978-84-608-2142-7.

Nanomedicina basada en ARN para reducir la inflamación tras un ataque al corazón

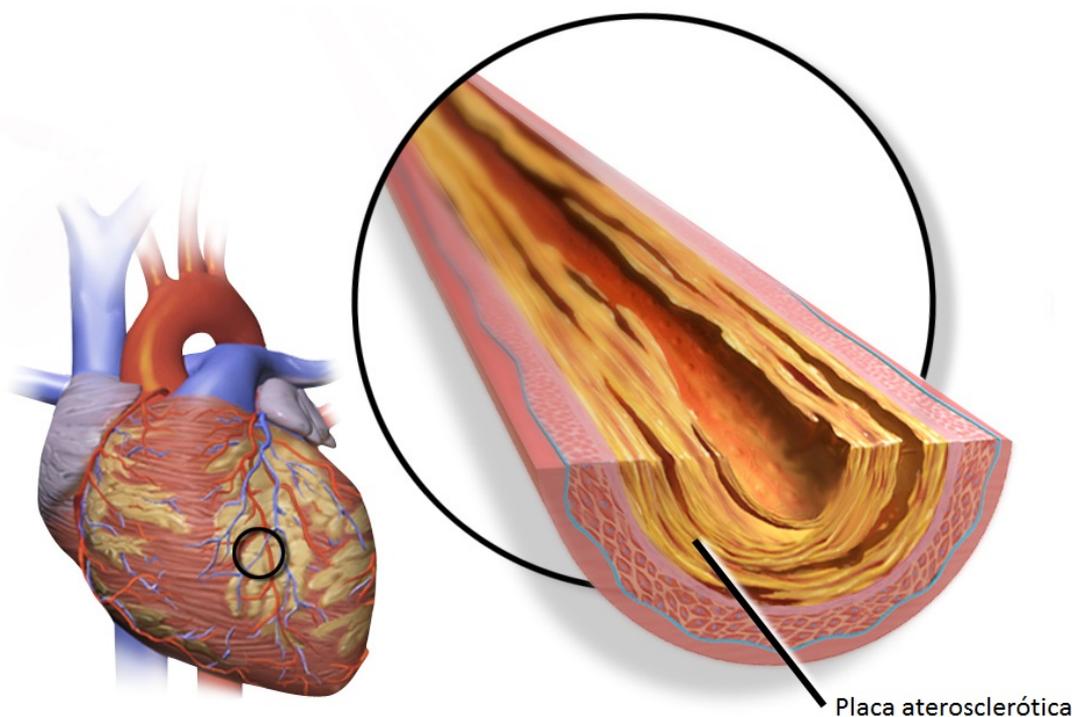
Investigadores del *Massachusetts General Hospital* han desarrollado un método basado en ARN de interferencia para prevenir la inflamación en los vasos sanguíneos dañados producida tras un ataque al corazón o por la presencia de placas ateroscleróticas.

Tras un ataque al corazón, la producción de monocitos y otras células inflamatorias aumenta. Atraídas por moléculas de adhesión expresadas por las células endoteliales que recubren la parte interna de los vasos sanguíneos, las células inflamatorias se acumulan en las placas ateroscleróticas de los vasos sanguíneos. Esta acumulación lleva a una inflamación vascular que puede ocasionar diferentes complicaciones en los pacientes y aumenta el riesgo a sufrir un nuevo ataque al corazón, así como a un desenlace fatal.

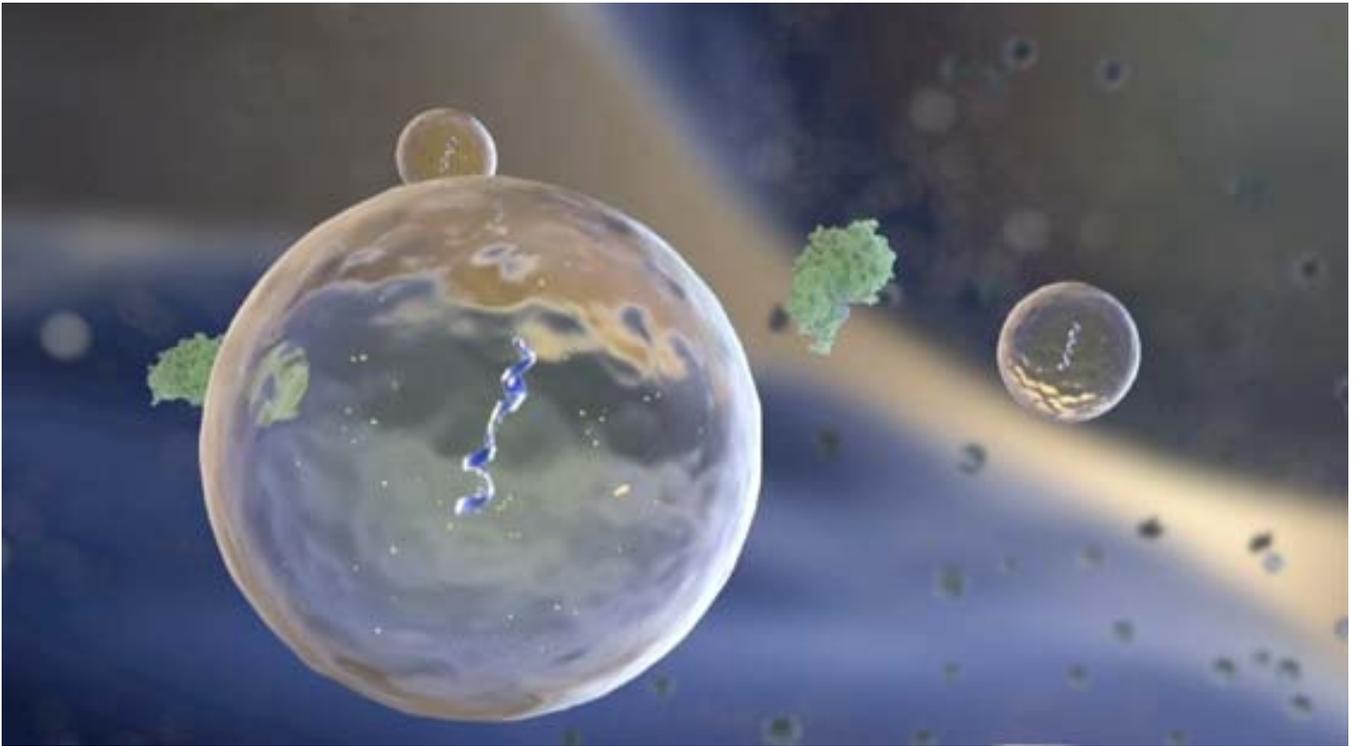
Utilizando un modelo de ratón para aterosclerosis, los investigadores revelaron que, tras producirse un ataque al corazón son las fibras nerviosas del sistema

parasimpático de las paredes arteriales las que envían las señales para aumentar la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales.

A continuación, el equipo evaluó si se podía reducir o evitar la expresión de las moléculas de adhesión responsables de atraer y acumular células inflamatorias mediante la interferencia con fragmentos pequeños de ARN. Para ello desarrollaron nanopartículas dirigidas hacia las células endoteliales, portadoras de moléculas de ARN destinadas a bloquear la expresión de cinco moléculas de adhesión celular: *Icam1*, *Icam2*, *Vcam1*, *Sele* y *Selp*. La utilización por separado de las nanopartículas con ARNs de interferencia para cada gen reducía la acumulación de células inmunes en las placas ateroscleróticas y reducían la actividad de las mismas. Además, la combinación de ARNs de interferencia para los cinco genes mostraba mayor efectividad en frenar el reclutamiento de células inmunes



Placa aterosclerótica en una arteria coronaria. La acumulación de ciertas células inmunes, que inducen inflamación puede derivar en complicaciones clínicas para los pacientes que han sufrido un ataque al corazón. Imagen: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". *Wikiversity Journal of Medicine*. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762. – Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29738538>.



La combinación de ARNs de interferencia para cinco genes muestra efectividad en frenar el reclutamiento de células inmunes hacia las placas en el miocardio dañado tras un ataque al corazón. Imagen: *National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), National Institutes of Health.*

hacia las placas en el miocardio dañado tras un ataque al corazón.

Los resultados del trabajo son especialmente relevantes para el diseño de terapias tras el infarto de miocardio. La aplicación de ARNs de interferencia para las diferentes moléculas de adhesión antes de inducir un ataque al corazón a los ratones reducía la posterior inflamación, mientras que al utilizarla como parte del tratamiento tras un ataque al corazón, reducía el reclutamiento de células inmunes y mejoraba la recuperación de la función cardíaca.

“Ninguna terapia cardiovascular actual está dirigida al reclutamiento de las células inmunes hacia las placas, aunque es el principal factor contribuyente a los futuros eventos isquémicos, aquellos causados por una interrupción del suministro de sangre,” indica Matthias Nahrendorf, uno de los directores del trabajo. El investigador confía en que la aproximación utilizada pueda ayudar a reducir la inflamación en pacientes con daño isquémico, para proteger a los pacientes cardíacos de un segundo ataque al corazón y ayudar a que éste se recupere. De momento, el equipo planea evaluar esta aproximación en animales de mayor tamaño para confirmar si es segura, antes de poder utilizarla en humanos.

Referencia: Sager HB, et al. *RNAi targeting multiple cell adhesion molecules reduces immune cell recruitment and vascular inflammation after myocardial infarction.* *Sci Transl Med.* 2016. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1435

Fuente: *Potential new therapy could reduce dangerous post-heart-attack inflammation.* <http://www.massgeneral.org/about/pressrelease.aspx?id=1947>

Mitocondrias, reprogramación celular y cáncer

Javier Prieto y Josema Torres

Departamento de Biología Celular, Universidad de Valencia

En 2016 se cumplen 10 años desde que Kazutoshi Takahashi y Shinya Yamanaka desarrollaran la técnica de reprogramación celular (Takahashi y Yamanaka, 2006). La reprogramación celular es el proceso por el cual podemos obtener células con pluripotencia inducida o células iPS (del inglés, *induced-Pluripotent Stem*), a partir de células diferenciadas. El descubrimiento de 2006 fue y sigue siendo, uno de los avances más destacados en el campo de la biología de las últimas décadas.

En el grupo del Dr. Josema Torres de la Unidad de Neurobiología Celular en la Universidad de Valencia, llevamos años estudiando los mecanismos de regulación mitocondrial y metabólica que controlan el proceso de reprogramación celular. Recientemente, hemos publicado un estudio en *Nature Communications* en el que describimos uno de los mecanismos moleculares que dirigen la reorganización mitocondrial durante la reprogramación celular (Prieto et al. 2016).

Estudios previos habían reflejado diferencias entre la morfología mitocondrial de células iPS y células somáticas. Por un lado, las células somáticas presentan mitocondrias grandes y alargadas, con marcadas y abundantes crestas mitocondriales. Por contra, las células iPS presentan mitocondrias pequeñas e inmaduras, sin crestas (Folmes et al. 2011). Estos datos ponían de manifiesto que durante la reprogramación celular tenía lugar una reorganización de la red mitocondrial de la célula. En este trabajo demostramos que, durante los primeros días de reconversión celular, la fisión mitocondrial juega un papel crucial para que el proceso de reprogramación tenga lugar y describimos además el mecanismo molecular que dirige este proceso.

Tras la transducción de los llamados factores de Ya-

manaka (Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc), los cuatro factores transcripcionales encargados de inducir la reprogramación, observamos que durante los tres primeros días tiene lugar una profunda reorganización mitocondrial. Así, mientras que las células somáticas presentaban mayoritariamente una morfología mitocondrial tubular, alrededor del 50% de las células contenían las mitocondrias fragmentadas tras la expresión ectópica de los cuatro factores. A los ocho días del proceso de reprogramación aparecen colonias con características epiteliales, los primeros precursores de las células iPS. Observamos que cerca de la totalidad de las células que forman estas colonias poseen también mitocondrias con morfología fragmentada. Mediante el uso del marcador extracelular Thy1 y citometría de flujo, pudimos aislar durante los primeros días del proceso de reprogramación dos poblaciones celulares con marcadas diferencias en la morfología mitocondrial: células Thy1-negativas con mitocondrias fragmentadas y células Thy1-positivas con mitocondrias tubulares.

Cuando utilizamos estas poblaciones celulares en ensayos de reprogramación, observamos que las células Thy1-negativas generaban un mayor número de colonias epiteliales y células iPS que las segundas. Debido a que sólo un pequeño porcentaje de células iniciales (entre el 0,1% y el 5%) consiguen convertirse en células iPS, es muy importante saber que éstas deben de formar parte de la población inicial Thy1-negativa con mitocondrias fragmentadas. Así, la inhibición de la fragmentación mitocondrial durante los primeros días del proceso disminuía marcadamente la eficiencia de reprogramación, poniendo de manifiesto que la fragmentación mitocondrial no sólo tiene lugar durante el proceso sino que es necesaria para la total reconversión celular.

Durante los primeros días de reprogramación, y en paralelo a la fragmentación mitocondrial, tiene lugar la fosforilación de la proteína Drp1. La proteína Drp1 (del inglés, dynamin-related protein 1) es una GTPasa perteneciente a la familia de las dinaminas, y es la

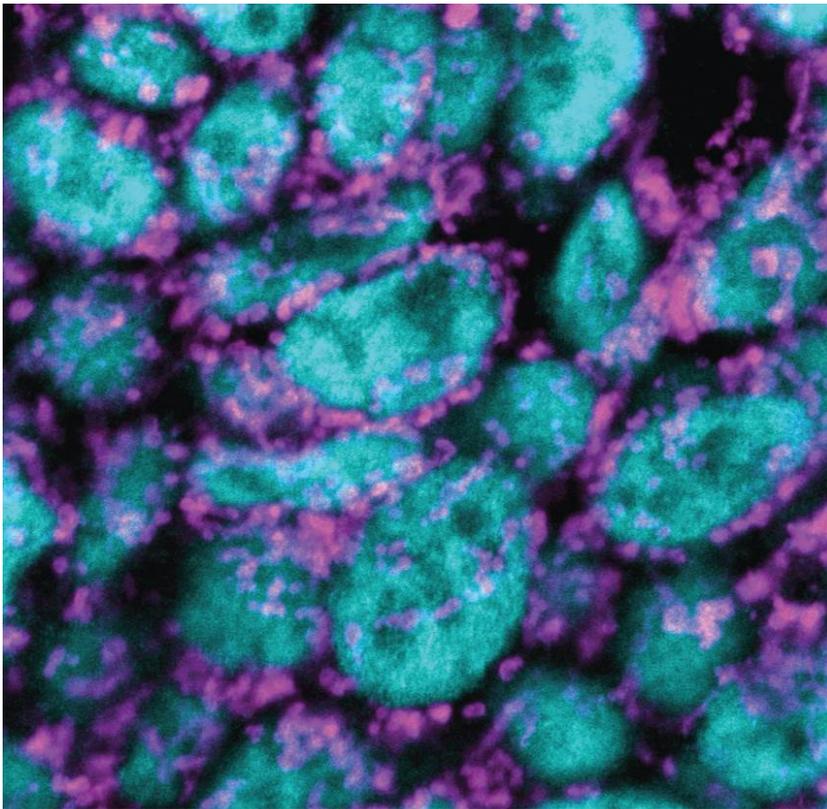


Figura 1. El análisis por microscopia confocal de células madre en cultivo revela que poseen una red mitocondrial fragmentada (en cian, factor nuclear Oct₄ de células madre; en magenta, mitocondrias). Imagen cortesía de los autores.

responsable en última instancia de la fisión mitocondrial. Sobre la membrana mitocondrial externa existen diversas proteínas de membrana que actúan a modo de receptores de Drp1 atendiendo a su estado de fosforilación. Una vez reclutada sobre la membrana mitocondrial externa, Drp1 comienza a polimerizar formando un anillo contráctil que acaba por fisurar la mitocondria. En nuestro estudio demostramos que, conforme se incrementan los niveles de fosforilación de Drp1, mayor es su reclutamiento a la mitocondria y, en consecuencia, mayor es la fragmentación mitocondrial que tiene lugar.

La activación de Drp1 a través de la MAP quinasa Erk2 había sido descrita recientemente en células humanas transformadas (Kashatus et al. 2015). En nuestro estudio, demostramos que el mecanismo responsable de la inducción de la fragmentación mitocondrial está conformado por el eje Dusp6-Erk1/2-Drp1. Concretamente, la transducción de los cuatro factores de Yamanaka induce un silenciamiento de la expresión del gen *Dusp6*. La proteína Dusp6 (del inglés, *Dual Specificity Phosphatase 6*) es una de las fosfatasas citosólicas más importante en el control de Erk1/2. A su vez, Erk1/2 es una de las quinasas centrales en el control de procesos celulares como proli-

feración, diferenciación y/o supervivencia. El silenciamiento de Dusp6 favorece la activación de Erk1/2, la cual fosforila y activa a Drp1 para orquestar la reorganización de la red mitocondrial.

La contribución de este trabajo en el campo de la reprogramación celular es doble. Por un lado, nuestro trabajo ahonda en el papel de la proteína Erk1/2 en el proceso de reprogramación y pluripotencia. Hasta la fecha, se asumía que la ruta de señalización de Erk1/2 era un ruta pro-diferenciación que, de hecho, era necesario inactivar si se pretendía adquirir un estado basal de pluripotencia (Ying et al. 2008). Sin embargo, nuestro estudio pone de manifiesto que la proteína Erk1/2 puede jugar papeles distintos en diferentes etapas del proceso de reprogramación celular.

Por otro lado, nuestro trabajo remarca la similitud existente entre los procesos de reprogramación y transformación celular. De hecho y de forma similar al trabajo publicado por Kashatus y colaboradores que se ha mencionado anteriormente, en los últimos años han sido numerosos los estudios publicados que relacionan la reprogramación celular con la tumorigénesis. Se han descrito diversos eventos celulares que pueden jugar un papel importante en ambos procesos de conversión celular: transición mesénquima-

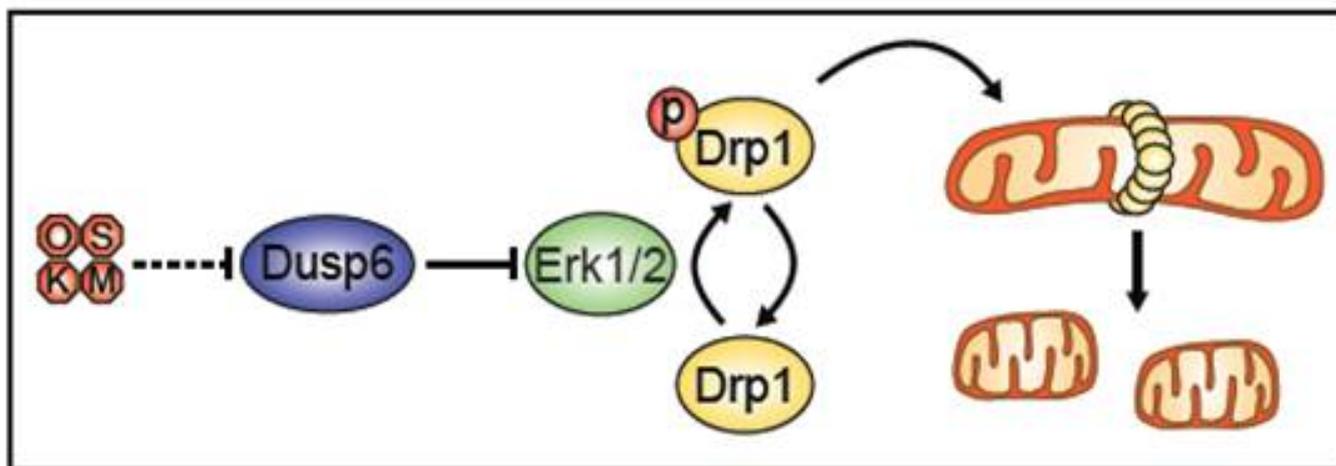


Figura 2. Los cuatro factores de Yamanaka inducen un silenciamiento de la expresión de Dusp6. Este silenciamiento permite la activación de Erk1/2, la cual fosforila y activa a Drp1. La fosforilación de Drp1 induce su reclutamiento sobre la mitocondria para orquestar la fisión mitocondrial. Imagen, cortesía de los autores.

epitelio (Li et al. 2010; Samavarchi-Tehrani et al. 2010), condiciones de hipoxia (Mathieu et al. 2014), activación del ciclo celular (Li et al. 2009; Marión et al. 2009) y cambios en el metabolismo (Folmes et al. 2011).

En este sentido, el estudio y comprensión del proceso de reprogramación celular no sólo ayudará a manejar una herramienta fundamental en el tratamiento de enfermedades, sino que también podrá esclarecer interrogantes entorno a los pasos iniciales del proceso de transformación celular y, por tanto, de la biología de las células iniciadoras de un proceso canceroso.

Referencia:

Prieto J et al. *Early ERK1/2 activation promotes DRP1-dependent mitochondrial fission necessary for cell reprogramming.* Nat Commun. 2016 Mar 31;7:11124. doi: 10.1038/ncomms11124.

Bibliografía:

Folmes CD et al. *Somatic oxidative bioenergetics transitions into pluripotency-dependent glycolysis to facilitate nuclear reprogramming.* Cell Metab. 2011 Aug 3;14(2):264-71. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.011.

Kashatus JA et al. *Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth.* Mol Cell. 2015 Feb 5;57(3):537-51. doi:10.1016/j.molcel.2015.01.002.

Li R et al. *A mesenchymal-to-epithelial transition ini-*

tiates and is required for the nuclear reprogramming of mouse fibroblasts. Cell Stem Cell. 2010 Jul 2;7(1):51-63. doi: 10.1016/j.stem.2010.04.014.

Li H et al. *The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming.* Nature. 2009 Aug 27;460(7259):1136-9. doi: 10.1038/nature08290.

Mathieu J et al. *Hypoxia-inducible factors have distinct and stage-specific roles during reprogramming of human cells to pluripotency.* Cell Stem Cell. 2014 May 1;14(5):592-605. doi: 10.1016/j.stem.2014.02.012.

Marión RM et al. *A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity.* Nature. 2009 Aug 27;460(7259):1149-53. doi:10.1038/nature08287.

Samavarchi-Tehrani P et al. *Functional genomics reveals a BMP-driven mesenchymal-to-epithelial transition in the initiation of somatic cell reprogramming.* Cell Stem Cell. 2010 Jul 2;7(1):64-77. doi:10.1016/j.stem.2010.04.015.

Takahashi K and Yamanaka S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.* Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-76.

Ying QL et al. *The ground state of embryonic stem cell self-renewal.* Nature. 2008 May 22;453(7194):519-23. doi: 10.1038/nature06968.

Mutaciones en el gen *TEK* producen glaucoma grave en niños

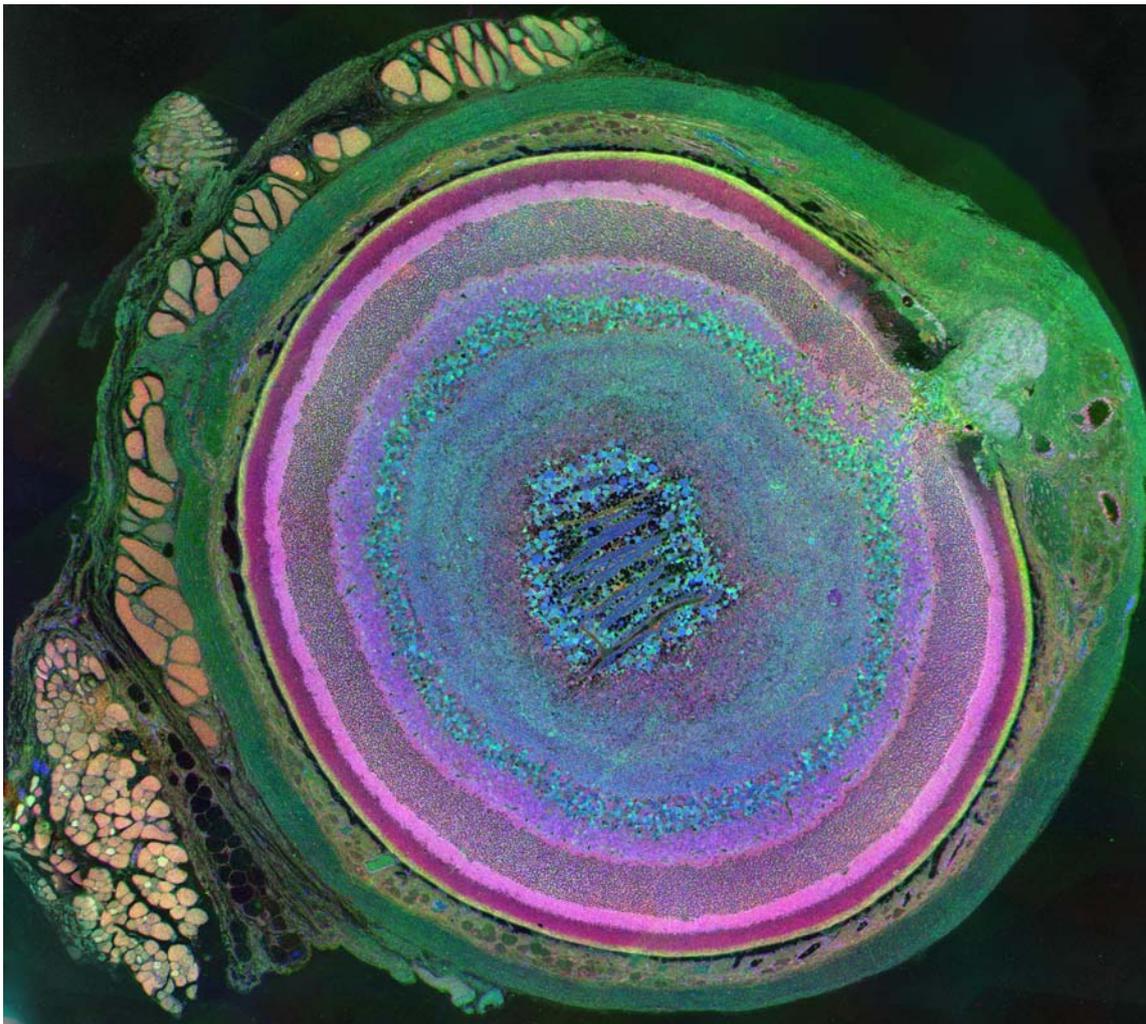
Un estudio, publicado en el *Journal of Clinical Investigation* acaba de confirmar el papel del gen *TEK* en el desarrollo del glaucoma congénito primario, información que podría abrir el camino hacia el desarrollo de futuras terapias para la enfermedad.

El glaucoma congénito primario es un desorden poco frecuente de la visión, que se manifiesta en los primeros años de vida y constituye una de las principales causas de ceguera en la infancia. A pesar de haberse descrito algunas mutaciones responsables de la enfermedad, en la actualidad gran parte de las causas moleculares responsables se desconocen.

Entre las principales características del glaucoma congénito destacan la hipertensión ocular, el aumen-

to de los globos oculares y neuropatía óptica. El aumento de la presión intraocular se produce como consecuencia de la alteración en el flujo del humor acuoso: cuando el flujo no se produce correctamente el humor acuoso se acumula en la cámara ocular y aumenta la presión sobre ésta. El gen *TEK*, que codifica para un receptor de la angiopietina, participa en el desarrollo del canal Schlemm, un vaso localizado en la cámara anterior del ojo que permite el drenaje del humor acuoso hacia la circulación sanguínea, regulando su presión en el ojo.

Un trabajo anterior del mismo equipo, dirigido por Susan Quaggin, había revelado hace unos años que mutaciones en el gen *TEK* producían glaucoma en



Complejidad de la estructura del ojo en mamíferos. Cada color representa un tipo celular diferente. Imagen: Bryan William Jones and Robert E. Marc, *University of Utah*.

ratón. Sin embargo, se desconocía el efecto de las mutaciones en humanos.

Tras el estudio inicial los investigadores unieron sus fuerzas con el equipo de Terri Young, jefa de oftalmología en la Universidad de Wisconsin-Madison, quien había identificado mutaciones en el gen *TEK* en algunos de sus pacientes pero desconocía la relevancia de este descubrimiento.

En el nuevo trabajo, fruto de la colaboración de ambos grupos, los investigadores identifican mutaciones que alteran la función de *TEK* en 10 de las 189 familias con glaucoma congénito. Además, describen en ratón cómo la reducción de la proteína compromete la formación del canal de Schlemm, lo que influye en la presión ocular.

Los autores proponen que la participación de las mutaciones en *TEK* en el glaucoma primario hereditario siguen un modelo autosómico dominante con expresión variable, similar al de otros desórdenes oculares originados durante el desarrollo embrionario.

Los resultados del trabajo muestran que el desarrollo de la cámara vascular ocular es sensible a la dosis génica de *Tek* y apuntan a que la regulación de la ruta en la que participa podría utilizarse para el desarrollo de aproximaciones terapéuticas para el glaucoma.

“No sabemos cómo causan esta enfermedad otros genes asociados al glaucoma,” indica Quaggin. “Con *TEK*, sabemos exactamente qué es lo que funciona incorrectamente, lo que significa que hemos identificado una ruta que podría ser una nueva diana terapéutica para el glaucoma grave e incluso formas más comunes de la enfermedad.”

En la actualidad el grupo de Susan Quaggin desarrolla un tratamiento que actúe sobre la ruta de *TEK* para reparar el canal de Schlemm defectuoso e investiga si mutaciones en la ruta intervienen también en el glaucoma que se produce en adultos.

Referencia: Souma T, et al. *Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity*. J Clin Invest. 2016 Jun 6. pii: 85830. doi: 10.1172/JCI85830.

Fuente: *Disease that causes blindness in children tied to new gene*. <http://www.northwestern.edu/newscenter/stories/2016/06/gene-glaucoma-children-blindness.html>

ENTREVISTA

Carolina Monzó: ““El mundo de la investigación no es fácil, pero si le pones ganas puedes encontrar un hueco en el que encajar”

Lucía Márquez Martínez

Usualmente dedicamos este espacio de entrevistas a conversar con destacados investigadores que cuentan con una larga y consolidada trayectoria académica en diversas disciplinas. Sin embargo, en esta ocasión cambiamos las tornas y charlamos con Carolina Monzó, una jovencísima científica que comienza su andadura profesional y acaba de publicar –junto a otros miembros del Hospital General y el Hospital de La Fe de Valencia – el primer caso clínico que recoge *Genética Médica News*.

Nacida en Valencia en 1993, Carolina Monzó Cataluña es Graduada en Biología por la Universidad de Valencia, centro en el que también ha cursado un Postgrado en Genética Médica. Actualmente combina su actividad en el laboratorio de Genética Molecular perteneciente al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia con unas prácticas formativas en el Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Abordamos con ella las posibilidades que la investigación brinda a los jóvenes científicos y los primeros pasos que debe tomar cualquier estudiante o recién graduado que desee enfocar su futuro en esta dirección.

¿Por qué decidió dedicarse a la investigación y por qué se especializó en Genética?

Bueno, en realidad la investigación no era mi objetivo en un primer momento, sino que llegué a ella a través de la Genética. En la carrera cursé una asignatura llamada Métodos Moleculares y luego Genética Humana y me encantaron ambas. Cuando tuve que elegir prácticas de empresa quise hacerlas en algo relacionado con el Consejo Genético. Después, al llegar al laboratorio de Genética Molecular del Hospital General de Valencia, me encantó y pensé, “Éste es mi



Carolina Monzó en el laboratorio de Genética del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia. Fotografía: Lucía Márquez.

sitio, me quiero quedar aquí”.

A la hora de elegir dedicarme a la investigación también fue importante ir a congresos, conocer distintos laboratorios, hablar con profesionales... De esta forma pude comprobar de primera mano que la investigación no es algo tan general como se piensa a veces desde fuera sino que realmente se pueden llevar a cabo proyectos concretos.

¿Animaría a otros jóvenes a decantarse profesionalmente por la investigación? ¿Qué consejo les daría?

El mundo de la investigación no es fácil, pero si le pones ganas creo que se puede encontrar un hueco en el que encajar. Además, en el caso concreto de la Genética, creo sin duda que es el futuro, todavía queda mucho por hacer.



Carolina Monzó en el laboratorio de Genética del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia. Fotografía: Lucía Márquez.

Personalmente, les aconsejaría que digan que sí a todo lo que les propongan y que tengan buena actitud. Si te ofrecen trabajar en una enfermedad que no te motiva mucho, acepta, trabaja en ella y ya verás cómo encuentras algo estimulante durante el proceso.

La Ciencia ha vivido unos años muy complicados debido a los recortes, ¿Qué perspectivas de futuro contempla actualmente?

Espero que mejore. Por suerte, como yo estaba estudiando en la época de los grandes recortes en Ciencia no tuve que vivir cómo lo centros de investigación se iban vaciando de personal y recursos. Creo que ahora es un buen momento para empujar y llenarlos de nuevo.

Cada vez hay más mujeres científicas, pero todavía son pocas las que logran acceder a los primeros escaños de la investigación, ¿cree que su generación va a acabar con esa brecha?

Poco a poco eso va cambiando y, de hecho, en este servicio de análisis clínicos, la jefa es una mujer y los

facultativos que llevan el laboratorio de genética también son mujeres. Ya es posible comprobar que esta tendencia se generaliza, lo vamos a ver, seguro, puede que no en cinco años, pero sí en veinte.

¿Qué opciones de formación al acabar la carrera y de becas de investigación cree que pueden ser más interesantes para los jóvenes científicos?

El asunto de las becas es bastante complicado. Las que son competitivas resultan muy difíciles de obtener y para conseguirlas tienes que ser el mejor. O, al menos, si no eres el mejor de tu disciplina debes contar con un currículum muy bueno. El camino hasta llegar a ese punto no es fácil. Muchos jóvenes científicos tienen que pasar años publicando y trabajando sin cobrar, es una locura. Además, tienes que decir "Sí" a todo, aunque se trate de estudios que no te interesen especialmente o de enfermedades sobre las que no te apetezca demasiado trabajar, tienes que pasar por ahí para poder hacerte un nombre y poder conseguir una beca.

¿Qué pasos tiene pensado seguir, cómo piensa en-

focar su carrera a partir de ahora? ¿Se ve desarrollándose como investigadora en España o preferiría trabajar fuera?

De momento, he hecho la prematrícula para el máster de Bioinformática y mi objetivo es dedicarme a la Genómica Clínica y la discapacidad intelectual. Respecto a investigar fuera, creo que hace falta moverse por muchos sitios y, cuando ya hayas aprendido todo lo posible, volver a casa.

¿Sus compañeros de promoción han seguido el mismo camino que usted o prefieren otras salidas profesionales?

Algunos han elegido el campo de la educación y están preparando oposiciones, otros sí quieren dedicarse a la investigación y empiezan a plantear su doctorado, pero la mayoría están dirigiéndose a las empresas privadas.

¿Cuáles cree que van a ser los próximos grandes descubrimientos en el campo de la Genética?

La automatización de la Bioinformática en el análisis de exomas será un avance muy importante porque ya podrás acceder a la zona que te interese de forma mucho más fácil y rápida. Ahora mismo hay tantos datos que invertimos muchísimo tiempo y recursos en limpiar hasta llegar a la mutación que interesa.

"Muchos jóvenes científicos tienen que pasar años publicando y trabajando sin cobrar, es una locura"

Si pudiera elegir, ¿qué avance, qué descubrimiento le gustaría conseguir a lo largo de su carrera?

No lo tengo claro. Como he comentado antes, de momento me quiero centrar en la discapacidad intelectual, pero dentro de este campo todavía no tengo una aspiración concreta.

¿Cómo ha sido tu incorporación a un equipo de trabajo como el de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia?

Estupenda, la verdad. Yo llegué como estudiante y

"El mundo de la investigación no es fácil, pero si le pones ganas creo que se puede encontrar un hueco en el que encajar. Además, en el caso concreto de la Genética, creo sin duda que es el futuro, todavía queda mucho por hacer"

en dos semanas ya me sentía como parte del grupo. En este laboratorio cada cuatro meses tienen a una persona nueva en prácticas y ya saben que tienen un tiempo limitado para instruirle y enseñarle a dominar sus tareas. Además, tienen muy arraigada la idea de que no basta con que ese estudiante aprenda los pasos que debe seguir, sino que también ha de entender por qué lo hace. En mi caso concreto, al principio empecé con la técnico de laboratorio y pude tocar distintos aspectos del trabajo diario: cardiopatía, dermatología. Por aquí pasa cualquier dolencia relacionada con la Genética... Luego ya me centré en los arrays y la discapacidad intelectual, que es lo que más me interesa.

La verdad es que yo he tenido mucha suerte, mis amigos siempre me lo dicen, porque he encontrado en seguida un lugar que me siento bien y en el que puedo trabajar. Me gusta la gente, me gusta la genética y aquí combino esas dos vertientes: la de la investigación y la del contacto directo con los pacientes.

Además, aquí puedes obtener rápidamente resultados y ver el efecto que tiene tu actividad en las personas afectadas. Eso resulta muy gratificante. No es como estar en un laboratorio trabajando cinco años en un fármaco y que después te lo echen para atrás.

En ese sentido, ¿consideras relevante la relación tutor-alumno en el trabajo en un laboratorio?

Absolutamente, cien por cien, el tutor es una figura imprescindible. Yo he tenido muchísima suerte porque Raquel Rodríguez-López (la facultativa del Labo-

"En este laboratorio cada cuatro meses tienen a una persona nueva en prácticas y ya saben que tienen un tiempo limitado para instruirle y enseñarle a dominar sus tareas. Además, tienen muy arraigada la idea de que no basta con que ese estudiante aprenda los pasos que debe seguir, sino que también ha de entender por qué lo hace"

ratorio de Genética Molecular que ha sido mi tutora en el Hospital General Universitario de Valencia) es encantadora y siempre está dispuesta a enseñar.

Respecto a la publicación de artículos, ¿cuáles son las grandes dificultades a la hora de publicar cuando aún no tienes un nombre consolidado en el mundo de la Ciencia?

Los comienzos son difíciles, hay que trabajárselo mucho. Debes encontrar una revista de impacto que se ajuste a lo que tú has escrito. A veces te da la sensación de que buscan tu nombre y, al ver que no has publicado mucho, directamente te descartan. Por eso creo que tienes que realizar un artículo muy bueno, pero además, encontrar el lugar idóneo para publicarlo según tus características y tu estatus académico. Lo importante es poder hacer currículum para que más adelante 'te hagan caso', por así decirlo. Además, en ocasiones el proceso de publicación es muy lento y tú acabas leyendo sobre la ciencia de hace dos años...

Centrándonos en el artículo que han publicado en esta revista, ¿cuáles son las características más importantes del Síndrome X Frágil?

Tienen discapacidad intelectual, obviamente, pero, además tienen una dismorfología facial muy caracte-

rística. Suelen presentar, entre otros rasgos, cara alargada, ojos pequeños, frente grande, mandíbula prominente... Son reconocibles, les puedes diagnosticar a simple vista, pero claro, tienes que comprobarlo.

¿Cuáles han sido las principales dificultades o limitaciones que se han encontrado en este caso concreto?

La dificultad más importante ha sido que no contábamos con muestras paternas de ninguno de los dos niños. Además, no entendíamos por qué la premutación de la hija era más pequeña que la de la madre. Nos preguntábamos si se había reducido, repetimos el análisis, llegamos a pensar que era un problema de nuestra máquina que se había estropeado... Más tarde empezamos a pensar que a lo mejor venía por la otra rama, pero, claro, no teníamos muestra del padre así que no lo podíamos estudiar por ahí. Casi de casualidad se nos ocurrió seguir el cromosoma, como se hacía antes, para ver cuál era la mutación y ya por fin pudimos emitir un diagnóstico. Pero tardó.

En este trabajo han extraído muestras de familiares, ¿cómo ha sido el trato con ellos? ¿Es habitual la implicación de los familiares en este tipo de casos?

Ha sido estupendo. En general los familiares de pacientes con este síndrome están muy dispuestos a colaborar, contarte cómo es su árbol genealógico, hacerse estudios etc.

A la hora de tratar con pacientes y familiares en casos clínicos, ¿siente que cuenta con la formación adecuada para ello o nota algunas lagunas académicas que tiene que compensar?

Al principio siempre es necesario que alguien con más experiencia te proporcione algunas directrices con las que guiarte: qué datos debes dar, qué cuestiones es mejor que no abordes... Pero excepto esas indicaciones, lo esencial es ser cercano, agradable e intentar exponer la información del modo más claro y riguroso posible. Lo que sí es importante es hablar con términos que todo el mundo pueda entender, a lo mejor dices términos que para un investigador son comunes, como 'premutación' y no saben lo que es. Hay que saber cambiar el chip.



Carola Guzmán, Noelia Escartín y Carolina Monzó en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital General de Valencia.

Además, el contacto con los pacientes a mí me resulta muy motivador. Te anima a buscar nuevos tratamientos o, en caso de no ser posible, al menos medidas paliativas.

En el artículo comentáis que a la madre y a la hermana del paciente les habéis ofrecido un servicio de asesoramiento genético para futuros embarazos. ¿Crees que este tipo de servicio se está afianzando entre la población o es muy desconocido hasta que aparece una enfermedad en la familia?

Creo que la mayoría de la gente todavía no ha oído hablar de estas técnicas, pero todo cambia cuando surge algún caso entre sus parientes. Normalmente en ese momento todos quieren aprender más sobre la enfermedad y conocer cuál es la mejor forma de enfrentarse a lo que les pueda pasar.

Los comienzos son difíciles, hay que trabajárselo mucho. Debes encontrar una revista de impacto que se ajuste a lo que tú has escrito. A veces te da la sensación de que buscan tu nombre y, al ver que no has publicado mucho, directamente te descartan.

Carolina Monzó, es la primera firmante del artículo titulado "Análisis molecular del cromosoma X en familia con diagnóstico de síndrome X frágil", recientemente publicado en *Genética Médica News* en la sección de Casos Clínicos.

DANAGENE CIRCULATING SYSTEM

Purificación y cuantificación de cf-DNA a partir de fluidos biológicos

DANAGENE Circulating DNA kit proporciona un método rápido, seguro y conveniente para purificar y concentrar ADN circulante de elevada calidad, pureza y libre de inhibidores a partir de muestras frescas o congeladas de **suero/plasma desde 1 ml hasta 3 ml** utilizando para ello un método que utiliza 2 columnas.

EL ADN circulante total puede ser cuantificado utilizando el **Cell-free human DNA dtec-qPCR Test** diseñado para amplificar una región de secuencia conservada de un gen repetido más de cien veces en el genoma humano. Se presenta en un formato de **tubos individuales "listos para usar"** que contienen todos los componentes necesarios para llevar a cabo el ensayo cuantitativo.

Cuantificación del ADN circulante de muestras de plasma

Se recolectaron muestras de sangres de 8 pacientes con cáncer de mama (muestras 1 a 8). 2 muestras se utilizaron como controles de pacientes sanos (muestras 9 y 10) y 2 muestras de individuos sanos al que se añadieron 150 ng (muestra 11) y 300 ng (muestra 12) de ADN genómico humano.

Se aisló el ADN circulante a partir de muestras de 3 ml de plasma siguiendo el protocolo del **DANAGENE Circulating DNA Kit** y se cuantificó utilizando el **Cell-free human DNA dtec-qPCR Test**.

Hemos detectado con éxito incrementos en las concentraciones del ADN circulante en todos los pacientes con cáncer respecto a los individuos sanos tal y como se demuestra en otros estudios.

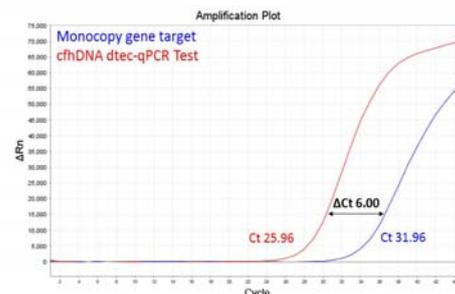
| Muestra | Ct | Copias ensayo | Copias / μ l |
|---------|-------|---------------|------------------|
| 1 | 22.34 | 6.8E+04 | 1.4E+04 |
| 2 | 21.18 | 1.4E+05 | 2.8E+04 |
| 3 | 20.67 | 2.0E+05 | 4.0E+04 |
| 4 | 22.21 | 7.4E+04 | 1.5E+04 |
| 5 | 22.43 | 6.4E+04 | 1.3E+04 |
| 6 | 20.82 | 1.8E+05 | 3.6E+04 |
| 7 | 23.30 | 2.6E+04 | 7.2E+03 |
| 8 | 21.33 | 1.3E+05 | 2.6E+04 |
| 9 | 26.31 | 5.0E+03 | 1.0E+03 |
| 10 | 28.46 | 1.2E+03 | 2.4E+02 |
| 11 | 20.78 | 1.5E+05 | 3.8E+04 |
| 12 | 19.47 | 4.5E+05 | 9.0E+04 |

Amplificación mediante PCR Real-time

Amplificación mediante PCR Real-time para cfhDNA dtec-qPCR Test (rojo) dirigido a un gen multicopia "no-truncado" comparado con un gen monocopia (azul), utilizando ADN genómico humano como estándar.

Debido a la presencia de múltiples copias del gen seleccionado, la sensibilidad se aumenta 2 logs (100 veces) para nuestro cfhDNA dtec-qPCR Test.

El mismo incremento de señal se observó para el ADN circulante purificado.



Características

- Permite concentrar el ADN circulante en volúmenes de elución pequeños
- Muestras frescas o congeladas de plasma, suero u otros fluidos biológicos
- 2 kits diferentes para procesar muestras de 1 o 3 ml.
- Eliminación de contaminantes e inhibidores
- No utiliza extracciones orgánicas o precipitaciones con alcohol

Campos de aplicación

- Cáncer y diagnóstico prenatal
- Diferentes condiciones patológicas como las enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, derrame cerebral, sepsis, trauma y trastornos hematológicos

Especificaciones

| | MiniKit ref.0614.1 | MidiKit ref.0614.1 |
|------------------|--|--|
| Cantidad muestra | 1 ml | 3 ml |
| Tamaño DNA | Todos los tamaños | Todos los tamaños |
| Volumen elución | 30 μ l | 35 μ l |
| Preparaciones | 50 | 50 |
| Tecnología | Membrana sílica | Resina especial |
| Rendimiento | Variable dependiendo del donante y estado de la enfermedad | Variable dependiendo del donante y estado de la enfermedad |

| | cfhDNA-24 | cfhDNA-48 | cfhDNA-96 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| cfhDNA Monodose dtec-qPCR | 24 tests | 48 tests | 96 tests |



DANAGEN-BIOTED S.L
Centro de empresas BOSC LLARG
Crta.de La Roca Km 5.5
08924 Santa Coloma de Gramanet
SPAIN

www.danagen.es
info@danagen.es

Noticias Cortas

Descubren un protector molecular asociado a la enfermedad de Kennedy, enfermedad neuromuscular degenerativa que afecta sólo a hombres.

Eftekharzadeh B, et al. *Sequence Context Influences the Structure and Aggregation Behavior of a PolyQ Tract*. Biophys J. 2016 Jun 7;110(11):2361-6. doi: 10.1016/j.bpj.2016.04.022.

Resetear el sistema inmune (mediante autotrasplante de células madre hematopoyéticas) frena la progresión de la esclerosis múltiple, indica un estudio en *The Lancet*.

Atkins HL, et al. *Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial*. The Lancet. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30169-6

Nueva herramienta para explorar diferencias biológicas entre individuos de utilidad para la medicina personalizada.

Williams EG, et al. *Systems proteomics of liver mitochondria function*. Science. 2016 Jun 10;352(6291):aado189. doi: 10.1126/science.aado189.

Un 30% de las células iPSCs disponibles no son seguras para su utilización en clínica.

Salomonis N, et al. *Integrated Genomic Analysis of Diverse Induced Pluripotent Stem Cell from the Progenitor Cell Biology Consortium*. Stem Cell Rep. 2016. Doi: 10.1016/j.stemcr.2016.05.006

Nuevos fenotipos patológicos asociados a variantes en la región del complejo mayor de histocompatibilidad

Liu J, et al. *Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility*

complex region. J Med Genet. 2016 Jun 10. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103867.

Bloquear la enzima PRMT5 induce la senescencia de células tumorales de pacientes con glioblastoma.

Banasavadi-Siddegowda YK, et al. *PRMT5-PTEN molecular pathway regulates senescence and self-renewal of primary glioblastoma neurosphere cells*. Oncogene. 2016. Doi: 10.1038/onc.2016.199

Inhibición de LRH-1 para bloquear el metabolismo de las células hepáticas tumorales.

Xu P, et al. *LRH-1-dependent programming of mitochondrial glutamine processing drives liver cancer*. Gen Dev. 2016. Doi: 10.1101/gad.277483.116

Reprogramación de las células del sistema inmune para reconocer y atacar las células tumorales.

Baer C, et al. *Suppression of microRNA activity amplifies IFN- γ -induced macrophage activation and promotes anti-tumour immunity*. Nat Cell Bio. 2016. Doi: 10.1038/ncb3371

La actividad física beneficiosa para fortalecer los huesos, incluso en niños con vulnerabilidad genética a la fragilidad ósea.

Mitchell JA, et al. *Physical Activity Benefits the Skeleton of Children Genetically Predisposed to Lower Bone Density in Adulthood*. J Bone Miner Res. 2016 May 12. doi: 10.1002/jbmr.2872

Un estudio identifica mutaciones asociadas al cáncer y fármacos que podrían actuar frente a ellas a partir de la estructura tridimensional de proteínas.

Niu B, et al. *Protein-structure-guided discovery of functional mutations across 19 cancer types*. Nat Genet. 2016. Doi: 10.1038/ng.3586

Mutaciones bialélicas en el gen VAC14 en enfermedades neurológicas de inicio en la infancia.

Lenk GM, et al. *Biallelic Mutations of VAC14 in Pediatric-Onset Neurological Disease*. Am J Hum Genet. 2016. Doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.008

La activación de RAC1 dirige interacciones patológicas entre la epidermis y las células inmunes, ocasionando psoriasis.

Winge MCG, et al. *RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells*. J Clin Invest. 2016. Doi: 10.1172/JCI85738

Efecto de la pérdida del gen Magel2 en un modelo del síndrome de Prader-Willi.

Maillard J, et al. *Loss of Magel2 Impairs the Development of Hypothalamic Anorexigenic Circuits*. Hum Mol Genet. 2016 Jun 10. Doi: 10.1093/hmg/ddw169

Una aproximación genómica identifica SNPs asociados al crecimiento y la altura de una persona.

Schierding W, et al. *Intergenic GWAS SNPs are Key Components of the Spatial and Regulatory Network for Human Growth*. Hum Mol Genet. 2016 Jun 10. doi: 10.1093/hmg/ddw165

La presencia de una mutación en el gen CDKN2A heredada en pacientes con melanoma familia disminuye la supervivencia.

Helgadottir H, et al. *Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases*. J Natl Cancer Inst. 2016 Jun 10;108(11). pii: djw135. doi: 10.1093/jnci/djw135.

El microARN-181b regula la inflamación vascular aguda y crónica.

Lin J, et al. *MicroRNA-181b inhibits thrombin-mediated endothelial activation and arterial thrombosis by targeting caspase recruitment domain family member 10*. FASEB J. 2016 Jun 13. Doi: 10.1096/fj.201500163R

Genómica para determinar cuándo termina un brote de tuberculosis.

Hatherell HA, et al. *Declaring a tuberculosis outbreak over with genomic epidemiology*. Microb Gen. 2016. Doi: 10.1099/mgen.0.000060

Una firma molecular basada en 4 microARNs para predecir el efecto de la terapia en glioblastoma.

Niyazi M, et al. *A 4-miRNA signature predicts the therapeutic outcome of glioblastoma*. Oncotarget. 2016. doi: 10.18632/oncotarget.9945

La inactivación selectiva de la isoforma p110 α de PI3K es suficiente para bloquear la progresión tumoral y la metástasis en un modelo de ratones de PanNETs.

Soler A, et al. *Therapeutic benefit of selective inhibition of p110 α PI3-kinase in pancreatic neuroendocrine tumors*. Clin Cancer Res. 2016 May 25. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3051

MetaFast: nuevo software para comparar datos metagenómicos y comparar microbioma de personas sanas y pacientes.

Ulyantsev VI, et al. *MetaFast: fast reference-free graph-based comparison of shotgun metagenomic data*. Bioinformatics. 2016 Jun 3. Doi: 10.1093/bioinformatics/btw312

Un artículo evalúa los efectos de la variación genética a nivel del proteoma.

Chick JM, et al. *Defining the consequences of genetic variation on a proteome-wide scale*. Nature. 2016. Doi: 10.1038/nature18270

Estructura y accesibilidad de la cromatina en los embriones de mamíferos durante la preimplantación.

Wu J, et al. *The landscape of accessible chromatin in mammalian preimplantation embryos*. Nature. 2016. Doi: 10.1038/nature18606

Variaciones del ARN no codificante en enfermedades cardiometabólicas.

Dechamethakun S y Muramatsu M. *Long noncoding RNA variations in cardiometabolic diseases*. J Hum Genet. 2016. Doi: 10.1038/jhg.2016.70

Asesoramiento genético para mutaciones de susceptibilidad al cáncer con penetrancia moderada.

Tung N, et al. *Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Jun 14. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.

Diagnóstico prenatal en la enfermedad de Huntington: impacto y aspectos éticos.

Bouchghoul H, et al. *Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence*. Eur J Hum Genet. 2016 Jun 15. doi: 10.1038/ejhg.2016.59.

El consentimiento en las pruebas moleculares en recién nacidos.

Etchegary H, et al. *Consent for newborn screening: parents' and health-care professionals' experiences of consent in practice*. Eur J Hum Genet. 2016 Jun 15. doi: 10.1038/ejhg.2016.55.

Espectro de mutaciones de los genes *PEX1* y *PEX6* en el síndrome de Heimler.

Smith CE, et al. *Spectrum of *PEX1* and *PEX6* variants in Heimler syndrome*. Eur J Hum Genet. 2016 Jun 15. doi: 10.1038/ejhg.2016.62.

Caracterizados nuevos tipos de cáncer de vejiga.

Hedegaard J, et al. *Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma*. Cancer Cell. 2016. Doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.004

Variantes de significado incierto en cribados neonatales.

Narravula A, et al. *Variants of uncertain significance in newborn screening disorders: implications for large-scale genomic sequencing*. Genet Med. 2016 Jun 16. doi: 10.1038/gim.2016.67.

Cribados genéticos neonatales para las alteraciones de la audición.

Wu CC, et al. *Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study*. Genet Med. 2016 Jun 16. doi: 10.1038/gim.2016.66.

Como nuestro microbioma controla nuestro epigenoma.

Celluzzi A, Masotti A. *How Our Other Genome Controls Our Epi-Genome*. Trends Microbiol. 2016 Jun 8. doi: 10.1016/j.tim.2016.05.005.

Mutaciones en el gen *WNT10B* producen oligodontia, enfermedad humana caracterizada por la ausencia de 6 o más dientes, con un patrón autosómico dominante.

Yu P, et al. *Mutations in *WNT10B* Are Identified in Individuals with Oligodontia*. Am J Hum Genet. 2016. Doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.012

Un meta-análisis multipoblacional para delimitar la arquitectura genética del metabolismo de la glucosa y la insulina.

Liu CT, et al. *Trans-ethnic Meta-Analysis and Functional Annotation Illuminates the Genetic Architecture of Fasting Glucose and Insulin*. Am J Hum Genet. 2016. Doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.006

Una revisión de las modificaciones del ARN men-

sajero, su distribución y función.

Gilbert WV, et al. *Messenger RNA modifications: Form, distribution, and function*. Science. 2016 Jun 17;352(6292):1408-12. doi: 10.1126/science.aad8711.

Del mundo del ARN a la clínica.

Sullenger BA, Nair S. *From the RNA world to the clinic*. Science. 2016 Jun 17;352(6292):1417-20. doi: 10.1126/science.aad8709.

Identificadas nuevas regiones genómicas de riesgo para la esclerosis múltiple relacionadas con la regulación epigenética.

Stridh P, et al. *Parent-of-origin effects implicate epigenetic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis and identify imprinted Dlk1 as a novel risk gene*. PLoS Genet. 2014 Mar 27;10(3):e1004265. doi: 10.1371/journal.pgen.1004265.

Nuevo gen candidato para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.

Knoll AT, et al. *Quantitative Trait Loci and a Novel Genetic Candidate for Fear Learning*. J Neurosci. 2016 Jun 8;36(23):6258-68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0177-16.2016.

Una plataforma para hacer los datos de expresión génica más accesibles a los investigadores en biomedicina.

Shah N, et al. *A crowdsourcing approach for reusing and meta-analyzing gene expression data*. Nat Biotechnol. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/nbt.3603.

Un fármaco ya existente, prometedor para prevenir el cáncer en mujeres con mutaciones en el gen BRCA1.

Nolan E, et al. *RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers*. Nat Med. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/nm.4118.

La modificación epigenética del gen de la oxitocina influye en la sociabilidad humana.

Haas BW, et al. *Epigenetic modification of OXT and human sociability*. PNAS. 2016. Doi: 10.1073/pnas.1602809113

Un metaanálisis identifica 38 regiones cromosómicas asociadas a la migraña.

Gormley P, et al. *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine*. Nat Genet. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/ng.3598.

Evolución y dinámica de la heterogeneidad genética y epigenética en la leucemia mieloide aguda.

Li S, et al. *Distinct evolution and dynamics of epigenetic and genetic heterogeneity in acute myeloid leukemia*. Nat Med. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/nm.4125.

Hacia una mejor interpretación de las pruebas genéticas.

Caleshu C y Ashley EA. *Taming the genome: towards better genetic test interpretation*. Genome Med. 2016. Doi: 10.1186/s13073-016-0325-9

El sistema CAR T de linfocitos modificados contra el cáncer, permite atacar también los tumores sólidos, señala un estudio en ratón.

Posey AD, et al. *Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma*. Immunity. 2016. Doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.014

Influencia epigenética sobre el dolor crónico.

Manners MT, et al. *Genome-wide redistribution of MeCP2 in dorsal root ganglia after peripheral nerve injury*. Epigenetics Chromatin. 2016 Jun 7;9:23. doi: 10.1186/s13072-016-0073-5.

Caracterización funcional de mutaciones somáti-

cas en cáncer a partir de redes de actividad proteica.

Alvarez MJ, et al. *Functional characterization of somatic mutations in cancer using network-based inference of protein activity*. Nat Genet. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/ng.3593.

Firmas específicas de origen parental para las mutaciones *de novo*.

Goldmann JM, et al. *Parent-of-origin-specific signatures of *de novo* mutations*. Nat Genet. 2016 Jun 20. doi: 10.1038/ng.3597.

Mutaciones de ganancia de función en el gen *TRPV4* en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral.

Mah W, et al. *Gain-of-function mutation in *TRPV4* identified in patients with osteonecrosis of the femoral head*. J Med Gen. 2016. Doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103829

Variabilidad celular definida por la actividad de los microARNs.

Garg S, Sharp PA. *GENE EXPRESSION. Single-cell variability guided by microRNAs*. Science. 2016 Jun 17;352(6292):1390-1. doi: 10.1126/science.aag1097

El gen *CKAP4* que codifica para un receptor de *DKK1* está implicado en la progresión tumoral.

Kimura H, et al. **CKAP4* is a *Dickkopf1* receptor and is involved in tumor progression*. J Clin Invest. 2016 Jun 20. pii: 84658. doi: 10.1172/JCI84658.

Relación genética entre neurodegeneración y metabolismo mediada por el receptor *SORLA*.

Schmidt V, et al. **SORLA* facilitates insulin receptor signaling in adipocytes and exacerbates obesity*. J Clin Invest. 2016 Jun 20. pii: 84708. doi: 10.1172/JCI84708.

El papel de los telómeros y la telomerasa en cáncer.

Jafri MA, et al. *Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies*. Genome Med. 2016 Jun 20;8(1):69. doi: 10.1186/s13073-016-0324-xhtt

Nuevo conocimiento sobre los mecanismos de reparación del ADN ofrece una potencia diana para las terapias contra el cáncer.

Saredi G, et al. **H4K2omeo* marks post-replicative chromatin and recruits the *TONSL-MMS22L* DNA repair complex*. Nature. 2016. Doi: 10.1038/nature18312

Influencia genética en la muerte súbita cardiaca.

Bagnall RD, et al. *A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults*. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2441-2452. Doi: 10.1056/NEJMOa1510687

Contribución de las mutaciones raras en el riesgo hereditario al cáncer colorrectal.

Chubb D, et al. *Rare disruptive mutations and their contribution to the heritable risk of colorectal cancer*. Nat Commun. 2016 Jun 22;7:11883. doi: 10.1038/ncomms11883.

El potencial para desarrollar enfermedad de Huntington más común de lo que se pensaba.

Kay C, et al. *Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general population*. Neurology. 2016. Doi: 10.1212/WNL.000000000002858

Un modelo en *Drosophila* revela nuevas claves moleculares de la enfermedad de Parkinson.

Wang ZH, et al. **Drosophila clueless* is involved in *Parkin*-dependent mitophagy by promoting *VCP*-mediated *Marf* degradation*. Hum Mol Genet. 2016 Feb 29. Doi: 10.1093/hmg/ddwo67

Mutaciones en el gen HECW2 asociadas con la discapacidad intelectual y la epilepsia.

Halvardson J, et al. *Mutations in HECW2 are associated with intellectual disability and epilepsy.* J Med Genet. 2016. Doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103814

Nuevas mutaciones en el gen LMNA provocan una forma de progeria neonatal atípica sin acumulación de progerina.

Soria-Valles C, et al. *Novel LMNA mutations cause an aggressive atypical neonatal progeria without progerin accumulation.* J Med Genet. 2016. Doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103695

Variantes raras en los genes relacionados con la demencia y la enfermedad de Párkinson.

Iqbal Z, et al. *Rare variants in dementia genes and Parkinson's disease.* Eur J Hum Genet. 2016 Jun 22. doi: 10.1038/ejhg.2016.79

Diseño de una enzima que sintetiza ADN a partir de ARN sin cometer errores como las transcriptasas reversas presentes en la naturaleza.

Ellefson JW, et al. *Synthetic evolutionary origin of a proofreading reverse transcriptase.* Science. 2016. Doi: 10.1126/science.aaf5409

Factores epigenéticos intervienen en la corrección de comportamientos asociados a experiencias traumáticas.

Gapp K, et al. *Potential of Environmental Enrichment to Prevent Transgenerational Effects of Paternal Trauma.* Neuropsychopharmacology. 2016 Jun 9. doi: 10.1038/npp.2016.87.

Cómo la versión oncogénica de de EGFR reprime genes que previenen el cáncer.

Forloni M, et al. *Oncogenic EGFR Represses the TET1 DNA Demethylase to Induce Silencing of Tumor Suppressors in Cancer Cells.* Cell Reports. 2016. Doi:

10.1016/j.celrep.2016.05.087

Cómo mutaciones en DNMT3A contribuyen al desarrollo de leucemia mieloide aguda.

Lu R, et al. *Epigenetic Perturbations by Arg882-Mutated DNMT3A Potentiate Aberrant Stem Cell Gene-Expression Program and Acute Leukemia Development.* Cancer Cell. 2016. Doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.008

NORMAS DE PUBLICACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista Genética Médica acepta artículos enviados para su publicación en las secciones de:

Actualidad y opinión:

- Artículos de opinión/Comentarios/Cartas al director
- Reseñas de investigaciones de los autores

Trabajos de investigación:

- Casos clínicos
- Notas metodológicas

Revisiones

Las normas de publicación en "Genética Médica" siguen las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) depositadas en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/>.

Envío de trabajos

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán por correo electrónico a: redaccion@medigene.com.

Aceptación, revisión y publicación de los trabajos

Sección de actualidad y opinión

Los artículos de la sección de actualidad y opinión no se someten a revisión externa, aunque sí se evaluará por el personal de redacción y dirección su adecuación al estilo y contenido de la revista así como el rigor e interés para el lector. Los artículos serán revisados por la redacción y su aceptación comunicada a los autores. En caso de duda, la aceptación será evaluada por el comité editorial.

Las normas específicas para las **reseñas de investigación** son las siguientes:

Para enviar reseñas de investigación relacionadas con la Genética Médica y Medicina Genómica a Genética Médica News los autores deberán enviar un correo electrónico con el artículo en formato Word a la siguiente dirección: redaccion@medigene.es.

Se aceptarán reseñas de artículos ya publicados o en edición avanzada online cuyos autores estén incluidos en la publicación mencionada en la referencia bibliográfica o que formen parte de oficinas de prensa o comunicación de los centros de investigación que participan en la publicación.

El envío de artículos implica la aceptación de su publicación bajo la misma licencia que la Newsletter, esto es Licencia Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

Normas de edición:

- Formato Word.
- Límite de 7.000 caracteres (incluyendo referencia y fuentes).
- Estructura:
- Título.
- Autores y afiliaciones.
- Cuerpo del artículo incluyendo referencia del trabajo de investigación al que se refiere la reseña y las fuentes utilizadas.
- Referencia bibliográfica: Formato Pubmed (ver apartado de referencias bibliográficas). Además de la referencia bibliográfica del estudio sobre el que trate la reseña se podrán añadir, si es necesario, hasta 5 referencias más.
- Fuente (en caso de aparecer la nota informativa en el sitio web del centro de investigación).
- Palabras clave.
- Resumen (hasta 30 palabras).

En el caso de desear incluir una imagen, el formato aceptado será .jpg y los autores deberán indicar que los derechos de la imagen les pertenecen y autorizar la utilización de la imagen por parte de Genética Médica News.

Las normas específicas para los **artículos de opinión** son las siguientes:

- Formato Word.
- Límite de 7.000 caracteres (incluyendo referencia y fuentes).
- Estructura:
- Título.
- Autores y afiliaciones.
- Cuerpo del artículo incluyendo referencia y fuente.
- Referencias bibliográficas, si fuera necesario (ver el formato en la sección correspondiente).
- Fuente, en caso necesario.

Palabras clave.

Trabajos de investigación y revisiones

La aceptación o no de los artículos de investigación y revisiones será evaluada inicialmente por el equipo editorial y en caso de cumplir los requisitos de publicación se iniciará el proceso de revisión, con el envío de los originales a dos revisores cualificados, de forma ciega. En caso necesario se establecerá contacto con los autores, para comunicar los comentarios de los revisores, y para correcciones o revisiones. Los evaluadores podrán aprobar el artículo, solicitar modificaciones que requieran de nueva revisión o rechazar el artículo. En el caso de que uno de los revisores apruebe el artículo y otro lo rechace se solicitará la revisión de un tercero.

Se incluyen como **trabajos de investigación** aquellos en los que se presenten casos clínicos (artículos de correlación genotipo/fenotipo o de caracterización genética de pacientes), metodologías o aplicaciones relacionadas con la genética médica o medicina genómica) y relacionados. En este caso, las normas de edición serán las siguientes:

- Formato Word.
- Límite de 20.000 caracteres, incluyendo bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Estructura:
- Título.
- Información de los autores (incluyendo nombre, afiliación y contacto).
- Palabras clave.
- Resumen (hasta 300 palabras).
- Cuerpo del artículo estructurado de manera lógica, incluyendo referencias y fuentes.
- Las citas bibliográficas se incluirán dentro del texto siguiendo el sistema Harvard. Ejemplo: (García, 2014).
- Agradecimientos (opcional)
- Patrocinios o becas, cuando sea necesario.
- Referencias bibliográficas tras el texto principal del artículo, bajo el epígrafe "Referencias" en el formato requerido (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento.

Normas de edición para las **revisiones** (artículos en los que se revisa el estado actual de temas relacionados con la genética médica):

Formato Word.

Límite de 40.000 caracteres, incluyendo bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

Estructura:

- Título.
- Información de los autores (incluyendo nombre, afiliación y contacto).
- Palabras clave.
- Resumen (hasta 400 palabras).
- Cuerpo del artículo estructurado de manera lógica, incluyendo referencias y fuentes.
- Las citas bibliográficas se incluirán dentro del texto siguiendo el sistema Harvard. Ejemplo: (García, 2014).
- Agradecimientos (opcional).
- Patrocinios o becas, cuando sea necesario.
- Referencias bibliográficas tras el texto principal del artículo, bajo el epígrafe "Referencias" en el formato requerido (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento.

En el caso de incluir imágenes, éstas se presentarán aparte, de forma numerada y con su correspondiente título y leyenda. Los formatos aceptados serán jpg o tiff. Así mismo, el envío de imágenes o ilustraciones conlleva el compromiso por parte de los autores de poseer los derechos de reproducción de las mismas o en caso alternativo de que el material enviado es libre de derechos.

Para garantizar la revisión ciega el título, la información de los autores y palabras clave irán en la primera página, que será eliminada en el proceso de revisión. Además, el resto del artículo no incluirá ninguna información mediante la cual se pudiera identificar a los autores.

Responsabilidades de los autores

Al enviar un trabajo a esta revista, los autores aceptan:

- Que el artículo es un trabajo original y no ha sido previamente publicado ni enviado a otra publicación simultáneamente.
- Que todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo enviado.

- Que todos los autores han leído y aprobado la versión final.

Los términos de la política editorial de Genética Médica en lo que se refiere a derechos de autor y editor.

Se entiende que en el caso de las reseñas de investigación, al tratarse de resúmenes de artículos ya publicados en otras revistas, la información no sea original.

Además, los autores harán una declaración de ausencia de conflictos de intereses. Para más información sobre los conflictos de intereses se puede consultar:

Drazen JM, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1896-7. doi: 10.1056/NEJMe0909052. Epub 2009 Oct 13. PubMed PMID: 19825973.

Drazen JM, et al. Toward more uniform conflict disclosures—the updated ICMJE conflict of interest reporting form. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):188-9. doi: 10.1056/NEJMe1006030. Epub 2010 Jul 1. PubMed PMID: 20627859.

Normas bibliográficas

Referencias bibliográficas en el texto

Dentro del texto principal las referencias bibliográficas se presentarán de modo abreviado siguiendo el sistema Harvard o autor-año, entre paréntesis. Ejemplo: (García, 1978)

Referencias

La información completa (autor, título, año, editorial o publicación, número) de las referencias bibliográficas se mostrará después del texto principal, bajo el epígrafe de "Referencias". En este apartado deben encontrarse todas las referencias bibliográficas incluidas en el texto, del mismo modo que todas las referencias de la lista deben de mencionarse en el texto. Las referencias estarán ordenadas alfabéticamente por autores.

El formato a seguir de las referencias será el siguiente:

- Artículos

En los artículos con más de dos autores se mostrará únicamente al primero de ellos, seguido de et al.

Crick FH, et al. Is DNA really a double helix? J Mol Biol. 1979 Apr 15;129(3):449-57. doi:10.1016/0022-2836(79)90506-0

- Libros y capítulos de libro

Jorde LB, et al. Medical Genetics. Fourth Edition. 2010. Mosby. Philadelphia. ISBN: 978-0-323-05373-0

- Páginas de internet (indicar entre corchetes la fecha de la última visita).

Revista Genética Médica News. URL: <http://revistageneticamedica.com/> [01-01-2015]

Publicaciones electrónicas o recursos dentro de una página web (indicar entre corchetes, si fuera necesario, la fecha de la última consulta):

Lista de las enfermedades raras por orden alfabético, Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Julio 2014. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Lista_de_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf

Responsabilidades éticas

Consentimiento informado. Los artículos en los que se lleva a cabo investigación en seres humanos deben registrarse por los principios acordados en la Declaración de Helsinki y manifestar en el apartado de métodos que tanto el procedimiento como el consentimiento informado fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética de la institución. Si en algún caso, especialmente en el de los artículos de Caso Clínico, es posible identificar a algún paciente o se desea publicar una fotografía de éste, deberá presentarse el consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.

Ensayos clínicos. Para publicar manuscritos que incluyan ensayos clínicos deberá enviarse junto con el documento, una copia de la aprobación de las autoridades sanitarias de los países en los que se ha desarrollado la investigación experimental.

Experimentos con animales. En caso de presentar datos de experimentación con animales, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento con la normativa europea y española (Real decreto 53/2013 de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia).