

En este número de Genética Médica News:

- Ensayo clínico de terapia génica para pacientes con retinosis pigmentaria ligada al X
- Mutaciones que no se pueden prevenir provocan dos tercios de los cánceres
- Deficiencia hereditaria de ACOX2: un nuevo defecto genético en la síntesis de ácidos biliares
- Sondas moleculares basadas en radioisótopos

Genética Médica News

ISSN 2386-5113 Edición Online

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

Oficina Editorial:

redaccion@medigene.es

Publicidad:

info@medigene.es

Visita nuestra web: www.revistageneticamedica.com

Dirección

Dr. Manuel Pérez Alonso
Universitat de València

Dra. Amparo Tolosa
Redacción y edición

Fran Garrigues

Redacción

Lucía Márquez Martínez

Redacción

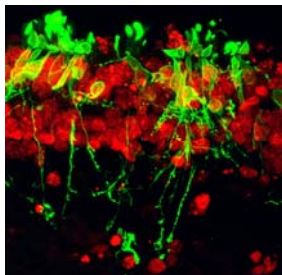
Loreto Crespo

Publicidad

Vicent Ferrer

Marketing y presencia en Internet

En portada:



Ensayo clínico de terapia génica para pacientes con retinitis pigmentaria ligada al X

Imagen de las células de la retina en un paciente con retinitis pigmentaria. Drs. Robert Fariss and Ann Milam, *National Eye Institute*, NIH.

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:

ACTUALIDAD

Ensayo clínico de terapia génica para pacientes con retinosis pigmentaria ligada al X. *Cristina Martínez.* 5

INVESTIGACIÓN

Una nueva inmunoterapia combinada podría mejorar el tratamiento del cáncer de pulmón. *Centro de Investigación Médica Aplicada.* 7

Implicación de los microARNs miR-26a y miR-30b en la resistencia a trastuzumab en cáncer de mama HER2+ mediante regulación de la ciclina E2. *Eduardo Tormo, Anna Adam-Artigues, Ana Lluch y Pilar Eroles* 10

La autofagia resuelve la inflamación retiniana causada por el déficit de IGF-1 en el ratón. *Ana Isabel Arroba Espinosa, Ángela Valverde* 12

Mutaciones que no se pueden prevenir provocan dos tercios de los cánceres. 14

El consumo excesivo de fructosa en el embarazo puede dañar la placenta y provocar estrés oxidativo en los fetos. *Silvia Rodrigo, Lourdes Rodríguez, Paola Otero, María I. Panadero, Antonia García, Coral Barbas, Núria Roglans, Sonia Ramos, Luis Goya, Juan C. Laguna, Juan J. Álvarez-Millán y Carlos Bocos* 17

Deficiencia hereditaria de ACOX2: un nuevo defecto genético en la síntesis de ácidos biliares. *Marta Alonso-Peña, María J. Monte, Oscar Briz, Elisa Herráez, Carmen Berasain, Josep M. Argemi, Jesús Prieto, José J.G. Marín* 20

Niveles de cinco microARNs predicen en primates la exposición a radiación y las posibilidades de supervivencia 23

Conexión entre un polimorfismo genético relacionado con el tono pelirrojo y el Parkinson 25

TEMAS

Sondas moleculares basadas en radioisótopos: MT1-MMP como diana para el diagnóstico oncológico. *Marta Ibáñez Moragues.* 27

NOTICIAS CORTAS 32

CURSOS Y CONGRESOS 40

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

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)

Aurora Pujol

Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)

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

Juan Vílchez Padilla

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Ensayo clínico de terapia génica para pacientes con retinosis pigmentaria ligada al X

Cristina Martinez

Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Department of Clinical Neurosciences, The John Radcliffe Hospital

Investigadores de la Universidad de Oxford han iniciado un nuevo ensayo clínico de terapia génica para tratar la retinosis pigmentaria ligada al X (XLRP). Se trata de la forma más severa de la enfermedad, que conduce a una pérdida lenta e irreversible de la visión y para la cual no existe cura actualmente.

El ensayo es patrocinado por Nightstarx Ltd (Nightstar), una compañía biofarmacéutica, *spin-out* de la Universidad de Oxford, cuyo objetivo es el desarrollo de terapias génicas para enfermedades hereditarias de la retina. El pasado jueves 16 de marzo, un joven de 29 años se convirtió en el primer paciente con XLRP en someterse a esta terapia. La operación tuvo lugar en el *Oxford Eye Hospital*, que forma parte de la *Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust* (Reino Unido).

La retinosis pigmentaria ligada al X es causada principalmente por mutaciones en el gen regulador de GTPasa implicado en retinosis pigmentaria (RPGR), mayoritariamente en la secuencia que codifica para la isoforma RPGRORF15. A pesar de que los análisis estructurales y funcionales de RPGRORF15 se han visto obstaculizados debido a la naturaleza altamente repetitiva de esta secuencia, todos los estudios disponibles apuntan a una función reguladora del transporte ciliar en los fotorreceptores. Es precisamente esta inusual secuencia, con regiones ricas en adeninas/guaninas, lo que hace a este gen altamente inestable, suponiendo un reto el proceso de clonación y diseño del vector. Sin embargo, el grupo de investigación liderado por el Profesor Robert MacLaren de la Universidad de Oxford, ha rediseñado el gen *RPGR* aumentando la estabilidad genética y la fidelidad de la secuencia, pero sin afectar a su función. Esto ha permitido producir de forma predecible y reproducible un vector basado en virus adeno-

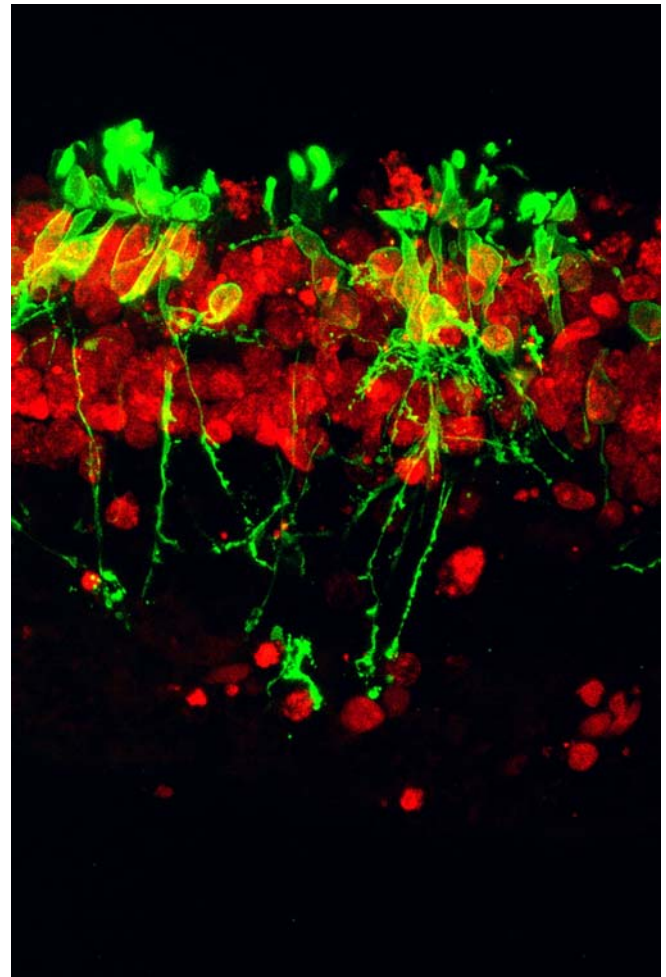
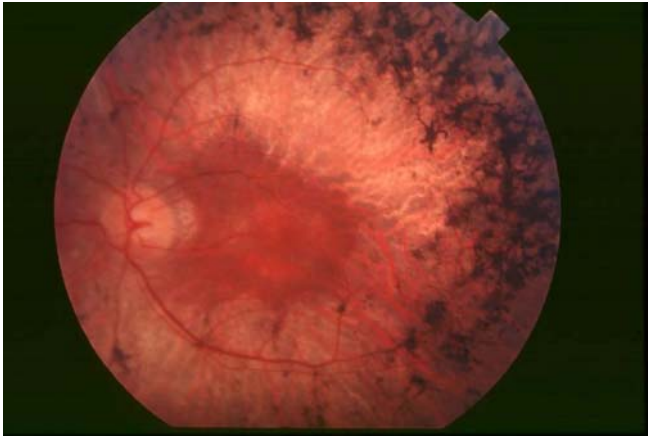


Imagen de las células de la retina en un paciente con retinosis pigmentaria. Drs. Robert Fariss and Ann Milam, *National Eye Institute*, NIH.

"Si tiene éxito, esta terapia génica tiene el potencial de transformar la vida de muchos pacientes (y sus familias) en todo el mundo."

asociado (AAV) de grado clínico, capaz de liberar el gen correcto en los fotorreceptores.

"El efecto de la enfermedad relacionada con RPGR es devastador y hemos trabajado durante muchos años



Fondo de ojo de un paciente con retinosis pigmentaria. Imagen: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>

para desarrollar esta terapia génica.” señala Robert MacLaren, Profesor de Oftalmología de la Universidad de Oxford. “Cambiar el código genético siempre se lleva a cabo con gran precaución, pero la nueva secuencia que estamos utilizando ha demostrado ser muy eficaz en nuestros estudios de laboratorio. El código genético se compone de cuatro letras –G, T, A y C. En el gen *RPGR*, sin embargo, la mitad del gen comprende solo dos letras –A y G. Esto hace que el gen sea muy inestable y propenso a mutaciones, lo que lo convierte en una principal causa de ceguera en pacientes con retinosis pigmentaria. *RPGR* es vital para las células sensibles a la luz en la parte posterior del ojo.”

“Estamos encantados de informar sobre el avance de este emocionante programa de terapia génica en los pacientes. Si tiene éxito, esta terapia génica tiene el potencial de transformar la vida de muchos pacientes (y sus familias) en todo el mundo,” comenta Dave Fellows, director ejecutivo de Nightstar.

“El ensayo actual es un estudio abierto y multicéntrico, dosis-escalable, diseñado para incluir, al menos, a 24 pacientes masculinos en centros de excelencia de oftalmología, como Oxford y Manchester. Explica el Dr. Aniz Girach, jefe médico de Nightstar “Cada paciente recibirá una sola inyección subretiniana del vector de terapia génica *RPGR*. El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad y tolerabilidad del vector durante un periodo de 12 meses.”

Fuente: *New trial for blindness rewrites the genetic code.* <http://www.ouh.nhs.uk/news/article.aspx?id=616>

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

Una nueva inmunoterapia combinada podría mejorar el tratamiento del cáncer de pulmón

Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA

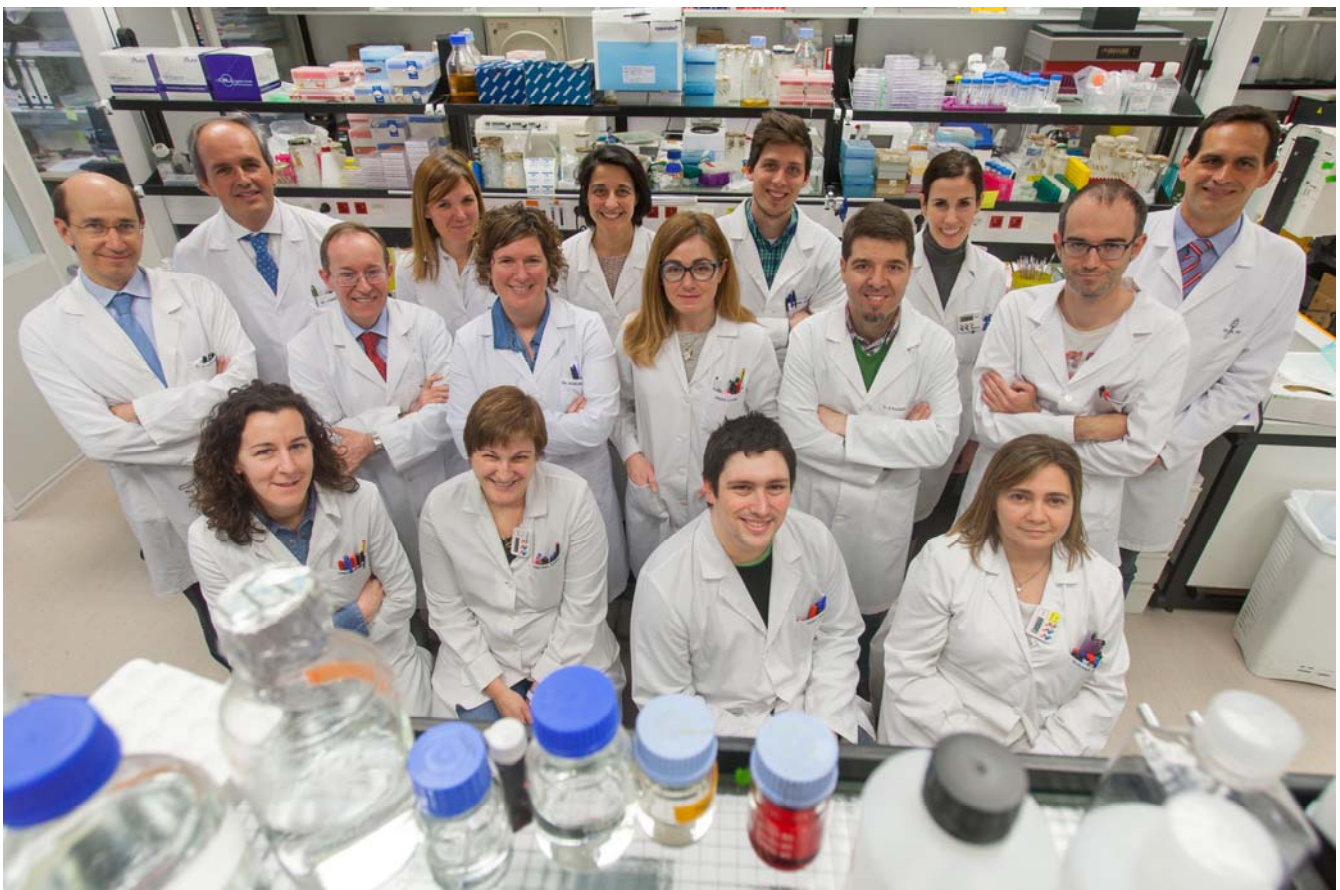
Investigadores del CIMA de la Universidad de Navarra demuestran que el bloqueo combinado de las proteínas C5a y PD-1 inhibe el crecimiento del tumor y previene las metástasis en modelos animales

Científicos del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra han desarrollado una técnica de inmunoterapia que mejora sustancialmente el tratamiento del cáncer de pulmón en animales. Los resultados se han publicado en la revista *Cancer Discovery*, una publicación de referencia en el ámbito de la investigación en oncología.

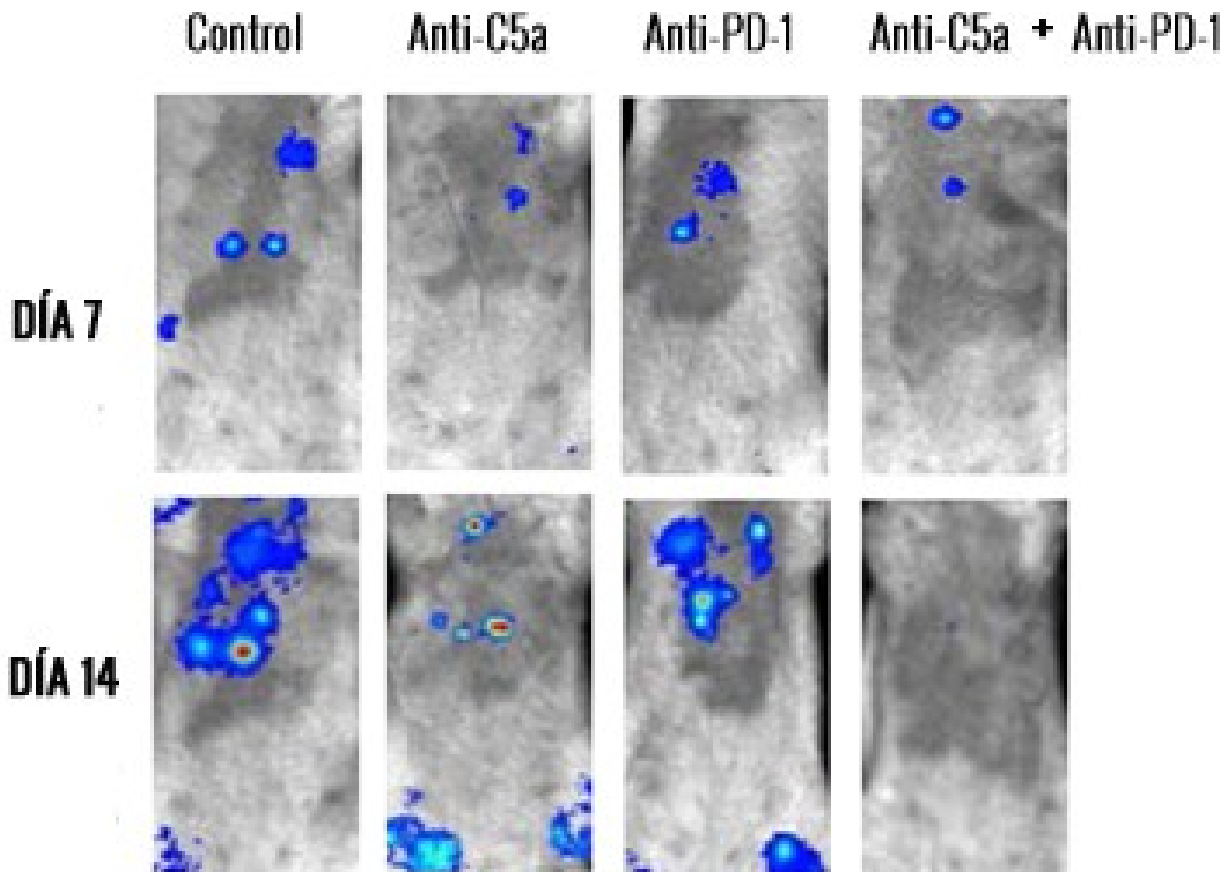
La inmunoterapia, basada en estimular al sistema inmunitario para que reconozca y destruya las células tumorales, ha emergido como una potente herramienta para el tratamiento del cáncer de pulmón,

principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Los anticuerpos monoclonales contra PD-1 (receptor implicado en la supresión de la actividad antitumoral de las células del sistema inmune) ya han sido aprobados por la Agencia Americana de Regulación del Medicamento (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para pacientes con el cáncer de pulmón más frecuente (el cáncer de pulmón de

"Es fundamental buscar terapias combinadas que bloqueen más de una vía inmunomoduladora, para mejorar la eficacia antitumoral de los tratamientos individuales anti-PD-1."



Los doctores Rubén Pío y Daniel Ajona, con el equipo del CIMA que ha participado en el estudio. Imagen cortesía del CIMA.



Evolución de los diferentes tratamientos en los tumores. Imagen cortesía del CIMA.

"Hemos comprobado que esta estrategia reduce significativamente el crecimiento de los tumores de pulmón y su metástasis a hueso.

La relevancia de nuestro estudio es que propone un novedoso abordaje terapéutico para pacientes con este tipo de tumor."

células no pequeñas metastásicas). "Sin embargo, esta inhibición no es capaz de revertir todos los mecanismos de resistencia y un alto porcentaje de pacientes (en torno al 70-80%) no responde adecuadamente a este tratamiento. Por ello, es fundamental buscar terapias combinadas que bloqueen más de una vía inmunomoduladora, para mejorar la eficacia antitumoral de los tratamientos individuales anti-PD-1", explica el Dr. Rubén Pío, director del Programa de Tumores Sólidos y Biomarcadores del CIMA y director del estudio.

El objetivo del trabajo realizado en el CIMA se centra en superar la resistencia tumoral a la inmunoterapia del cáncer. Se sabe que la proteína C5a favorece la progresión del cáncer de pulmón mediante el reclutamiento de células inmunosupresoras que contribuyen a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral. En este contexto, señala el Dr. Daniel Ajona, investigador del CIMA y primer autor del trabajo, "nos planteamos la posibilidad de que la inhibición de esta proteína podría revertir este ambiente inmunosupre-

tor, potenciando la eficacia de los tratamientos anti-PD-1 clínicamente aprobados. En nuestro laboratorio hemos administrado una combinación de fármacos anti-PD-1 y anti-C5a en diversos modelos preclínicos de cáncer de pulmón y hemos comprobado que esta estrategia reduce significativamente el crecimiento de los tumores de pulmón y su metástasis a hueso. La relevancia de nuestro estudio es que propone un novedoso abordaje terapéutico para pacientes con este tipo de tumor”.

Este estudio se ha realizado gracias a la financiación de la Fundación para la Investigación Médica Aplicada, el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC), la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, el Fondo de Investigación Sanitaria-Fondo Europeo de Desarrollo Regional

(FEDER), la Comisión Europea, la Obra Social “la Caixa” y la Fundación Caja Navarra.

Investigación original: Ajona D, et al. *A Combined PD-1/C5a Blockade Synergistically Protects Against Lung Cancer Growth and Metastasis.* *Cancer Discov.* 2017 Mar 13. doi: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1184>

Especialistas 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



Genes estudiados



Muestras analizadas



Fiabilidad en los resultados



imegen



PUBLICIDAD

Implicación de los microARNs miR-26a y miR-30b en la resistencia a trastuzumab en cáncer de mama HER2+ mediante regulación de la ciclina E2

Eduardo Tormo^{1,*}, Anna Adam-Artigues^{1,*}, Ana Llu-ch^{1,2,3} y Pilar Eroles¹

1. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. 2. Hospital Clínico Universitario de Valencia. 3. Universidad de Valencia

*Igual contribución

El trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la diana HER2 y comercializado como Herceptin, es el tratamiento actual para cáncer de mama HER2 positivo (HER2+). Sin embargo, existe un grupo de pacientes que presenta resistencia a corto o largo plazo a este tipo de tratamiento. Recientemente, los microARNs miR-26a y miR-30b han sido identificados como posibles reguladores de la respuesta a trastuzumab y algunos de sus genes diana, como *CCNE2* (ciclina E2), parecen jugar un papel importante en la resistencia al tratamiento.

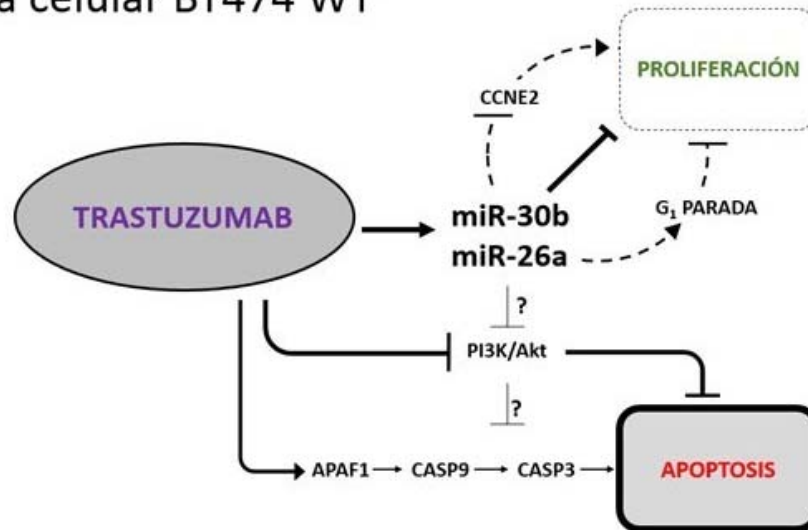
Por ello, nuestro grupo seleccionó tres líneas celulares de cáncer de mama HER2+ con distinta respuesta al tratamiento con trastuzumab: BT474wt con sensibilidad al tratamiento, BT474r con resistencia adquirida generada mediante la exposición a dosis crecientes de la droga durante largos periodos de tiempo y HCC1954 con resistencia innata. Al tratar dichas líneas con trastuzumab 15µg/ml durante 7 días se observó que BT474wt disminuía su viabilidad al 50%, mientras que las líneas resistentes no se veían afectadas. A continuación se estudió la expresión de miR-26a y miR-30b y se observó que éstos aumentaban tras el tratamiento en la línea sensible pero no en las resistentes. Además transfectamos las tres líneas con miméticos e inhibidores de los microARNs, obteniendo un aumento de la muerte celular cuando se aumentaba la expresión de miR-26a y miR-30b y disminución de la misma cuando se reducía la expresión de los microARNs. El aumento de los microARNs provocaba además un aumento de la cantidad de

células en fase G1/Go de ciclo celular y el número de células apoptóticas en las tres líneas celulares y, además, presentaba un efecto sinérgico con el trastuzumab en la línea BT474wt, según se observó mediante citometría de flujo.

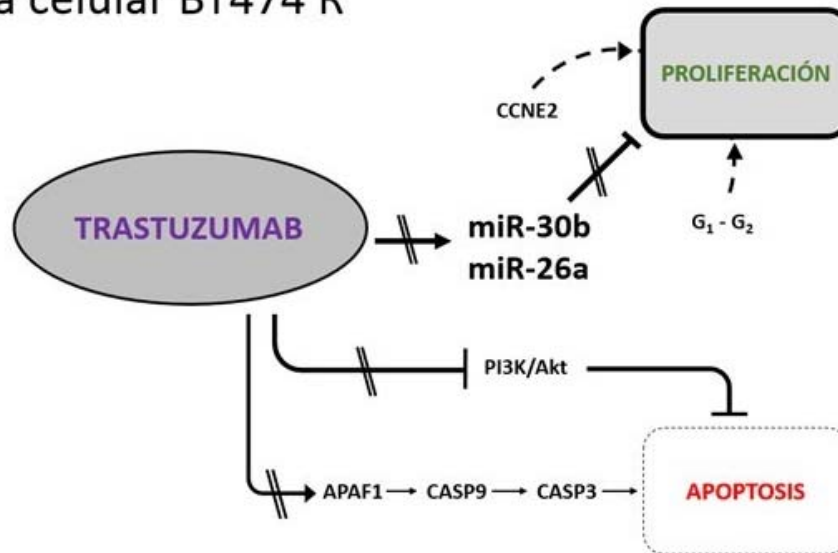
Puesto que miR-26a y miR-30b parecían jugar un papel importante en la respuesta al tratamiento con trastuzumab, se estudiaron algunos de sus posibles genes diana relacionados con apoptosis y ciclo celular. Así, resultó que los genes pro-apoptóticos *APAF1* y *CASP3* aumentaban en BT474wt de la misma manera que los microARNs mientras que *CCNE2* disminuía tras el tratamiento. Este resultado no se observó en las líneas resistentes, puesto que HCC1954 no presentaba variación en la expresión de los genes y BT474r presentaba un aumento de la expresión de *CCNE2* cuando era tratada con trastuzumab. Al medir la expresión génica tras la transfección con miméticos e inhibidores de miR-26a y miR-30b se observaba que aumentaba la expresión de *APAF1* y *CASP3*, ocurriendo el efecto contrario para *CCNE2*, de modo que se puede afirmar de *CCNE2* es una diana directa de los microARNs mientras que la regulación de los genes pro-apoptóticos ocurre a través de otro gen que podría a su vez ser la diana de miR-26a o miR-30b. Debido a que el trastuzumab actúa sobre la ruta PI3K/Akt nuestro grupo propone uno de estos genes como posible diana directa de los microARNs y regulador de *APAF1* y *CASP3*.

Dado que la línea BT474r presentaba un incremento de la expresión de *CCNE2* tras el tratamiento, se propuso que este podría ser uno de los mecanismos de resistencia que habría desarrollado la línea tras la exposición prolongada a la droga. Por este motivo, se transfectaron las tres líneas con un ARN de silenciamiento para *CCNE2* y se midió la viabilidad tras el tratamiento. Los resultados mostraron que la infraexpresión de esta ciclina disminuía la viabilidad en todas las líneas celulares, sin embargo cuando se

Línea celular BT474 WT



Línea celular BT474 R



Representación esquemática del mecanismo de respuesta a trastuzumab propuesto para las líneas celulares BT474 wt (sensible) y BT474R (resistente).

combinaba con trastuzumab la viabilidad en BT474r disminuía comportándose de manera muy similar a la línea BT474wt, pudiéndose considerar una pérdida de la resistencia.

De esta manera podemos concluir que el mecanismo molecular de respuesta a trastuzumab para la línea BT474 podría estar regulado por miR-26a y miR-30b. Y que, además, la sobreexpresión de CCNE2 parece jugar un papel importante en la resistencia adquirida a trastuzumab dado que ésta se ve disminuida al silenciarse dicho gen.

Referencia: Tormo E, et al. The role of miR-26a and miR-30b in HER2+ breast cancer trastuzumab resistance and regulation of the CCNE2 gene. Sci Rep. 2017 Jan 25;7:41309. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep41309>

La autofagia resuelve la inflamación retiniana causada por el déficit de IGF-1 en el ratón

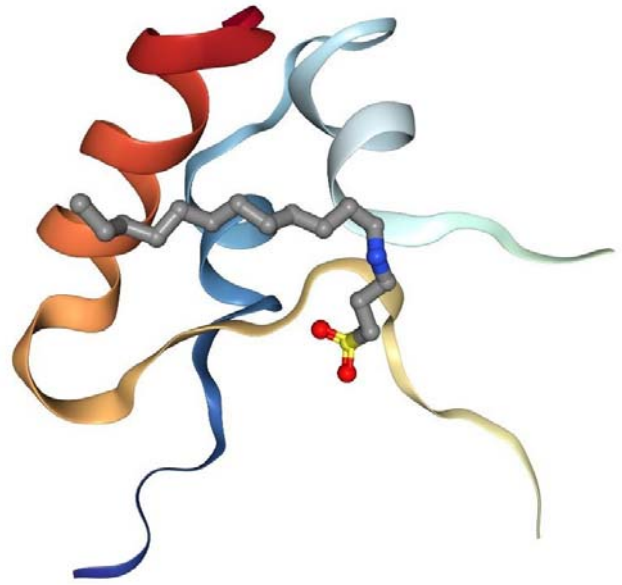
Ana Isabel Arroba Espinosa, Ángela Valverde

Alberto Sols Biomedical Research Institute (IIBm) (CSIC/UAM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERdem), ISCIII, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ.

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (del inglés Insulin-like growth factor-1, IGF-1) es una molécula que promueve la proliferación, diferenciación, y supervivencia celular, que también modula respuestas metabólicas periféricas y ejerce efectos antiinflamatorios en el sistema nervioso. En ratones con mutaciones en el gen *Igf1* (*Igf1*^{-/-}), los cuales generan una molécula de IGF-1 inactiva, se ha encontrado una pérdida de función visual asociada a la edad, acompañada de lesiones estructurales y alteraciones en las sinapsis entre las diferentes neuronas que forman las capas de la retina.

Descubrimientos recientes han revelado el papel fundamental de la autofagia en el sistema inmune. En nuestro laboratorio hemos intentado descifrar el proceso degenerativo e inflamatorio asociado al envejecimiento en la retina de los ratones *Igf1*^{-/-}. El análisis molecular de la expresión de ARN mensajeros de moléculas involucradas en la inflamación como TNF α e IL1 β , así como también los datos obtenidos en los niveles de activación de proteínas claves en las rutas de señalización de los procesos inflamatorios (JNK y p38 MAPK), indicaron que éstos parámetros se encontraban significativamente elevados en los ratones *Igf1*^{-/-} a las edades de 6 y 12 meses al ser comparados con sus respectivos controles por edad.

Relacionando este proceso pro-inflamatorio con la autofagia, se analizaron los niveles de ARN mensajero de algunos mediadores autofágicos como *Becn1*, *Atg5* y *Atg4* detectándose un incremento significativo con respecto a los ratones control. Así mismo, detectamos una disminución en los niveles de expresión



Estructura molecular del factor IGF1. Protein data base, 1GZY visualizada con NLG viewer.

de la proteína p62 (también conocida como SQSTM1), junto con el incremento en la relación LC3-II:LC3-I.

Este análisis nos indicaba la existencia de un flujo autofágico activo en las retinas de los ratones *Igf1*^{-/-} a la edad de 6 meses. Sin embargo, en retinas procedentes de ratones *Igf1*^{-/-} de 12 meses de edad, los niveles de expresión de ARN mensajero de algunos de los componentes del inflamósoma, como Nlrp3, y el procesamiento de la proforma de IL1 β se encontraban elevados comparados con sus controles a esta edad.

De igual manera, mediante técnicas de inmunofluorescencia detectamos la caspasa-1 (componente del inflamósoma) activada en las zonas específicas de la retina donde se producen las alteraciones que repercuten en el fallo de la función visual. Estos datos reforzaban la idea de que en los ratones *Igf1*^{-/-} a la edad de 12 meses el proceso inflamatorio era más agudo y corroboraba la participación del inflamósoma en dicho proceso. Asociada a esta inflamación no resuelta, se detectó la acumulación de autofagosomo-



Acumulación de autofagosomas en la retina de ratones (Igf1^{-/-}) durante el proceso de envejecimiento. Imagen cortesía de Ana Isabel Arroba y Ángela Valverde.

mas y una notable disminución del flujo autofágico en la retina de estos animales Igf1^{-/-} de 12 meses de edad.

Este estudio demuestra una nueva evidencia en el modelo preclínico de ratón deficiente en el gen Igf1 de que la autofagia es una respuesta adaptativa que puede proteger frente a la inflamación crónica presente en la retina durante el proceso del envejecimiento

La microglía juega un papel relevante en los procesos inflamatorios de la retina. El análisis mediante inmunofluorescencia de los marcadores específicos de microglía ramificada y no activa (Cd11b) y de microglía ameboides y activa (Iba-1) mostraba un patrón de distribución de dichas células en la capa plexiforme externa (OPL, del inglés *Outer Plexiform Layer*), en la capa plexiforme interna (IPL, del inglés *Inner Plexiform Layer*), y en la capa nuclear interna (INL, de sus siglas en inglés *Inner Nuclear Layer*). Especialmente se detectó un incremento en el número de células de microglía activas en las retinas de los ratones Igf1^{-/-} de 12 meses. Además, la gliosis reactiva, característica de los procesos neurodegenerativos de la retina, únicamente se detectó en las retinas de los ratones Igf1^{-/-} a esta edad que presentaban una función visual alterada.

En conclusión, este estudio demuestra una nueva evidencia en el modelo preclínico de ratón deficiente en el gen *Igf1* de que la autofagia es una respuesta adaptativa que puede proteger frente a la inflamación crónica presente en la retina durante el proceso del envejecimiento.

Referencia: Arroba AI, et al. *Autophagy resolves early retinal inflammation in Igf1-deficient mice*. Dis Model Mech. 2016 Sep 1;9(9):965-74. doi: <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.026344>.

¡Suscríbete Gratis!


Genética Médica

<http://revistageneticamedica.com/suscripcion/>



PUBLICIDAD

Mutaciones que no se pueden prevenir provocan dos tercios de los cánceres

Una proporción importante de las mutaciones que causan cáncer son debidas a errores inevitables asociados a la replicación del ADN.

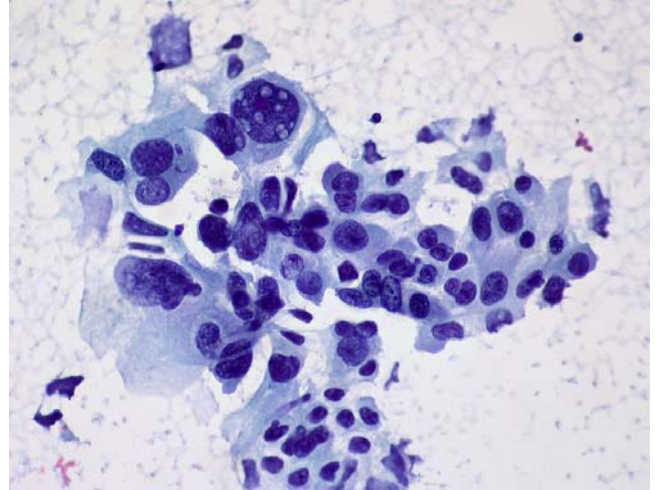
En los últimos años múltiples estudios científicos han demostrado que el ambiente y el estilo de vida tienen una gran influencia en el desarrollo del cáncer. Pese a ello, a menudo, el cáncer aparece en personas que no tienen antecedentes hereditarios y siguen la receta para la vida sana: hacen deporte, siguen una dieta saludable, no fuman y no se han expuesto a agentes carcinógenos. Por qué estas personas desarrollan cáncer es una cuestión que ha preocupado durante mucho tiempo a los investigadores, ya que conocer las causas del desarrollo de una enfermedad es la base para poder diseñar estrategias de prevención.

Un trabajo, recientemente publicado en *Science*, acaba de recuperar la idea de que además de los factores ambientales y hereditarios, existe un tercer factor, con gran peso para el desarrollo del cáncer, consistente en la producción de errores durante la replicación del ADN.

Cuando las células de nuestro organismo se dividen, deben copiar su ADN para asegurar que las células hijas resultantes tienen el material hereditario adecuado. Durante el proceso de copia del ADN, conocido como replicación, de forma inevitable se producen errores o mutaciones, que se suman a las causadas por factores externos como la radiación o exposición a agentes cancerígenos.

El estudio, dirigido por Christian Tomasetti y Bert Vogelstein, tenía como objetivo cuantificar qué proporción de las mutaciones que causan cáncer era debida a errores en la replicación del ADN y analizar la relación entre el número de divisiones de cada tejido y la incidencia de cáncer en el mismo.

En una primera aproximación, los investigadores analizaron los datos de secuenciación genómica y epidemiológicos de 32 tipos diferentes de cáncer y detectaron que aproximadamente dos tercios de las mutaciones encontradas en los tumores podían ser

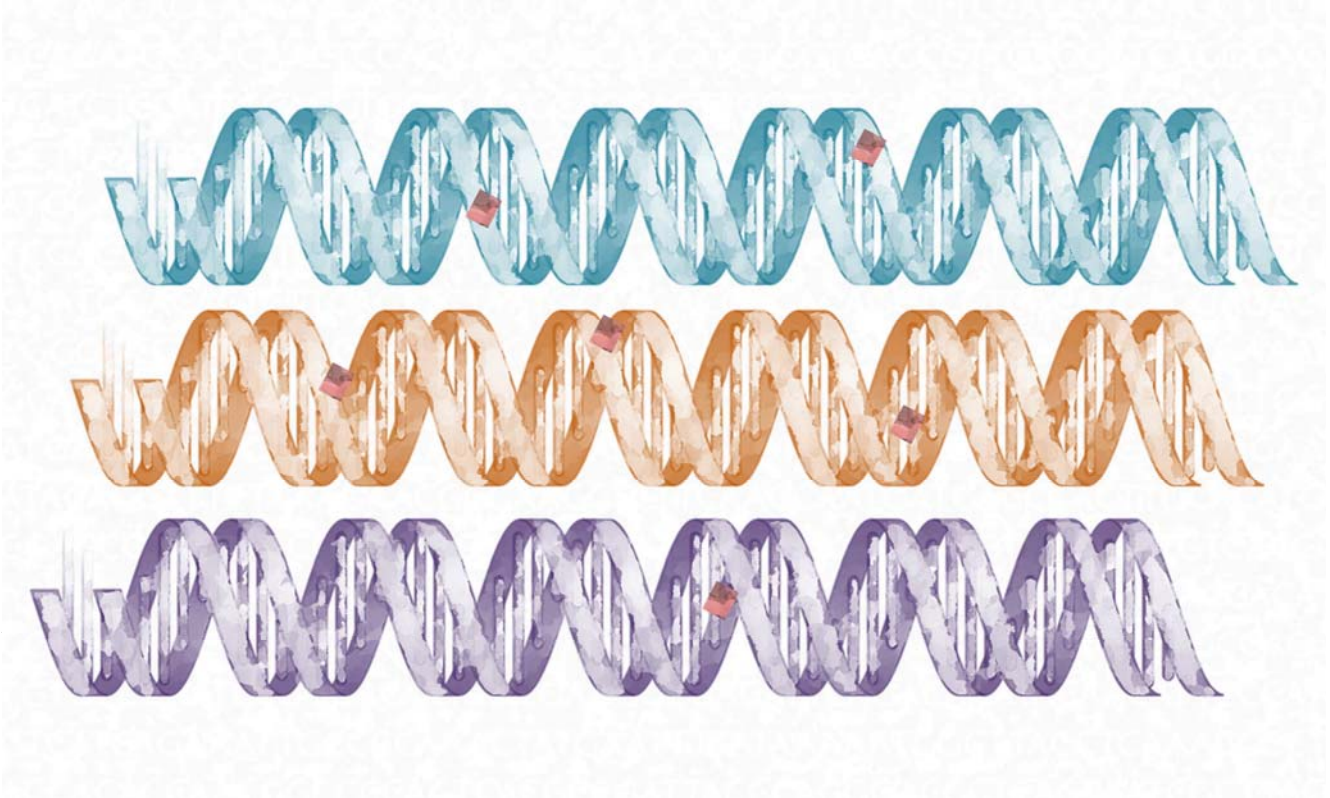


Células de cáncer de pulmón no microcítico. Imagen: Ed Uthman (CC BY 2.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>).

debidas a errores producidos de forma natural durante la replicación del ADN.

Además, en muestras procedentes de 68 países diferentes el equipo calculó y detectó una elevada correlación entre el número de divisiones de las células madre de 17 tejidos del cuerpo humano, respecto a la incidencia del cáncer en esos tejidos. Este análisis mostraba que la relación entre el número de divisiones celulares y la incidencia del cáncer era independiente de los factores ambientales propios de cada país.

Los resultados del trabajo apuntan a que la principal causa de algunos tipos de cáncer no son los factores ambientales ni hereditarios sino los errores naturales e inevitables de la maquinaria molecular interna de nuestras células.



Durante el proceso de copia del ADN, conocido como replicación, se producen de forma inevitable errores o mutaciones. Imagen: MedigenePressSL.

Los investigadores del trabajo ya habían propuesto previamente que los errores en la replicación podían explicar por qué algunos tipos de cáncer (aquellos que se producen en las células con mayor tasa de división) ocurren más que otros. Sin embargo, sus resultados habían sido cuestionados por otros trabajos, que apuntaban a un mayor peso de los factores extrínsecos. Entre las críticas al estudio se encontraba el hecho de haber analizado únicamente muestras de EE.UU., lo que limitaba poder estudiar el efecto de diferentes ambientes. Además, los investigadores no habían cuantificado qué fracción de mutaciones del cáncer habían sido causadas por errores en la replicación. Con el trabajo actual, Tomasetti y Vogelstein demuestran que su propuesta inicial era acertada y una proporción importante de cánceres puede estar causada por factores que a priori no se pueden evitar.

Los resultados del trabajo apuntan a que la principal causa de algunos tipos de cáncer no son los factores ambientales ni hereditarios sino los errores naturales e inevitables de la maquinaria molecular interna de nuestras células. Así, en el caso del cáncer de mama, de hígado, riñón o colon, por ejemplo, la principal causa de mutaciones del cáncer es debida a los factores replicativos. Sin embargo, en el cáncer de pul-

"Necesitamos continuar animando a la gente a evitar los agentes medioambientales y estilos de vida que aumentan su riesgo a desarrollar mutaciones del cáncer."

món y esófago, la principal causa de mutaciones sigue siendo los factores ambientales.

Los investigadores resaltan que esto no quiere decir que no haya que seguir trabajando en la prevención del cáncer causado por factores ambientales (especialmente en los cánceres en los que éstos factores tienen mayor peso), sino que habrá que añadir nuevas estrategias enfocadas a la proporción del cáncer causado por errores en la replicación del ADN.

En los cánceres dirigidos por mutaciones causadas principalmente por factores replicativos, las estrategias de prevención deberán estar dirigidas a la detec-

ción e intervención temprana, lo que se conoce como prevención secundaria. En aquellos cánceres provocados principalmente por factores ambientales, como el caso del cáncer de pulmón, la forma más efectiva de prevenir y reducir las muertes seguirán siendo la prevención primaria enfocada en reducir la exposición ambiental a los agentes tóxicos.

“Necesitamos continuar animando a la gente a evitar los agentes medioambientales y estilos de vida que aumentan su riesgo a desarrollar mutaciones del cáncer,” señala Bert Vogelstein. “Sin embargo, mucha gente seguirá desarrollando cánceres debido a estos errores aleatorios al copiar el ADN, y se necesitan urgentemente mejores métodos para detectar todos los cánceres de forma más temprana, mientras todavía son curables.”

Investigación original: Tomasetti C, et al. *Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention*. Science. 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aafg011>

Fuente: *New Study Finds That Most Cancer Mutations are Due to Random DNA Copying 'Mistakes'*. http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/new_study_finds_that_most_cancer_mutations_are_due_to_random_dna_copyi

Anúnciate en Revista Genética Médica

- Más de 28.000 suscriptores
- Revista de referencia de Genética y Genómica en Medicina

¿Quieres saber más sobre cómo anunciar tu empresa en Revista Genética Médica?

Contacta con nosotros a través de info@medigene.es



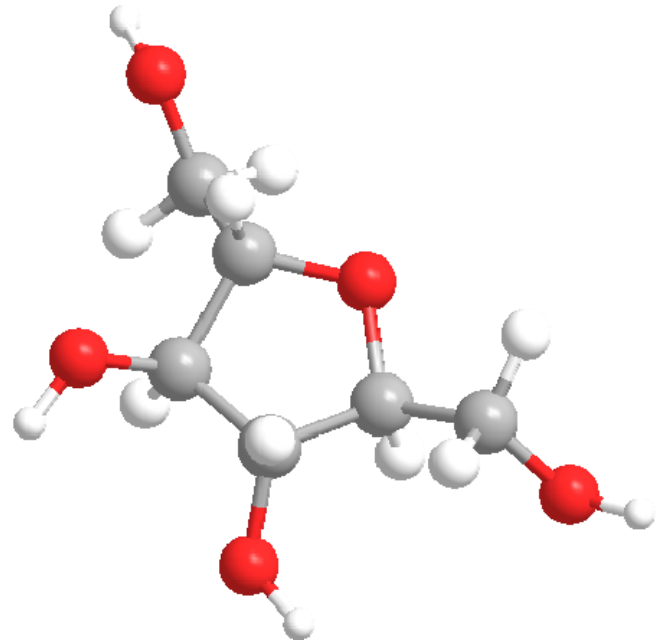
El consumo excesivo de fructosa en el embarazo puede dañar la placenta y provocar estrés oxidativo en los fetos

Silvia Rodrigo¹, Lourdes Rodríguez¹, Paola Otero¹, María I. Panadero¹, Antonia García², Coral Barbas², Núria Roglans³, Sonia Ramos⁴, Luis Goya⁴, Juan C. Laguna³, Juan J. Álvarez-Millán⁵ y Carlos Bocos¹

1 Universidad San Pablo-CEU (USP-CEU), Madrid. 2 CEMBIO, USP-CEU. 3 Universidad de Barcelona, CIBERobn, Barcelona. 4 ICTAN/CSIC, Madrid. 5 CQS Lab, Madrid.

La fructosa se utiliza para fabricar el sirope de maíz rico en fructosa (HFCS, en sus siglas en inglés), el cual se usa para edulcorar gran variedad de alimentos (comidas procesadas, bollería y repostería industrial, helados, mermeladas, salsas y condimentos) y, sobre todo, bebidas o refrescos azucarados. El consumo excesivo de estos alimentos, y por tanto de fructosa, se ha relacionado con la aparición de enfermedades como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Tappy, 2010). Por otro lado, diversos estudios experimentales y epidemiológicos han confirmado que lo que suceda durante la gestación repercute en los problemas de salud que la descendencia pueda desarrollar en su vida adulta. De entre estos factores que pueden afectar a la salud de la descendencia, quizás el más influyente sea la alimentación de la madre. De hecho, en estudios anteriores, hemos encontrado que la ingesta materna de fructosa líquida produce en los fetos una señal deficiente de la hormona leptina y una acumulación de triglicéridos en el hígado (esteatosis hepática) [Rodríguez, 2013]. Y luego, ya de adultos, la progenie macho de madres que tomaron fructosa mostró esteatosis hepática, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (Rodríguez, 2016). Sin embargo, a pesar de todo esto, el consumo de bebidas azucaradas con fructosa no está desaconsejado en el embarazo.

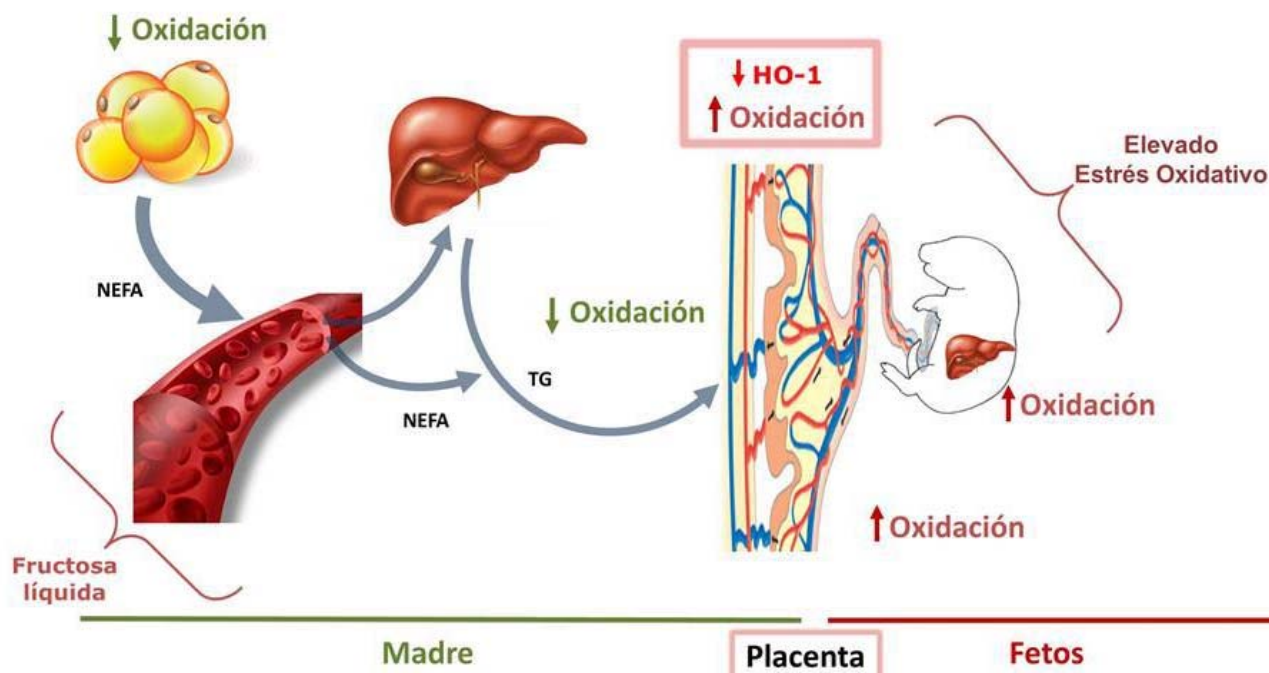
Está ampliamente comprobado que la ingesta de fructosa induce una situación de estrés oxidativo, el



La ingesta de fructosa induce estrés oxidativo. Imagen: Estructura molecular de la fructosa.

cual se ha relacionado con diversas enfermedades tales como la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. Por ello, hemos investigado si el consumo materno de fructosa modifica el estado oxidativo en ratas gestantes y en sus fetos. Utilizamos tres grupos de animales gestantes: uno de ellos bebió una solución que contenía fructosa (al 10%) a lo largo de toda la gestación. Y los otros dos grupos, bebieron solamente agua o bien una solución con glucosa (10%). Este último grupo nos ayudaría a demostrar que los efectos observados eran específicos de la fructosa. Los tres grupos se alimentaron por igual con comida estándar para animal de laboratorio.

Mientras que las madres que bebieron fructosa presentaron un nivel bajo de oxidación de lípidos en plasma, sus fetos mostraron unos niveles altos de peroxidación lipídica tanto en el plasma como en el hígado. Por consiguiente, esto nos hizo sospechar que algo debía estar ocurriendo en la placenta, nexa



La ingesta materna de fructosa produce un daño oxidativo en la placenta provocado por una reducción en la defensa antioxidante HO-1, que sería responsable del estrés oxidativo encontrado en sus fetos. Las alteraciones en la placenta y en los fetos aumentarían el riesgo de que la descendencia pueda desarrollar enfermedades metabólicas en su vida adulta.

La ingesta materna de fructosa produce un daño oxidativo en la placenta provocado por una reducción en la defensa antioxidante HO-1, que sería responsable del estrés oxidativo encontrado en sus fetos.

de unión entre la madre y el feto. Y así fue, la placenta de gestantes que tomaron fructosa presentaba estrés oxidativo y una menor cantidad de hemo oxigenasa 1 (HO-1), una potente proteína antioxidante. Todos estos efectos adversos eran exclusivos del consumo de fructosa, ya que no se observaron en los otros dos grupos experimentales. Así pues, la ingesta materna de fructosa produce un daño oxidativo en la placenta provocado por una reducción en la defensa antioxidante HO-1, que sería responsable del estrés oxidativo encontrado en sus fetos. Estas importantes alteraciones encontradas en la placenta y en los fetos aumentarían el riesgo de que la descendencia pueda

desarrollar enfermedades metabólicas en su vida adulta.

La HO-1 de la placenta tiene un papel protector muy importante al ser una molécula antiinflamatoria, antiapoptótica, antioxidante, antiproliferativa y un regulador clave de la homeostasis inmune (Ozen, 2015). La hemo oxigenasa o los productos finales de su actividad (bilirrubina y biliverdina) pueden prevenir o paliar diversas complicaciones gestacionales (como la preeclampsia), prematuridad y problemas en el recién nacido. De hecho, la situación encontrada en el presente estudio, donde la ingesta materna de fructosa disminuye la cantidad de HO-1 en la placenta, podría estar relacionada con un estudio de 2012 donde se describió la relación entre el consumo excesivo de bebidas edulcoradas por la madre y un mayor riesgo de preeclampsia (Borgen, 2012). Para reforzar aún más la importancia de nuestros resultados, se acaba de demostrar que las mujeres gestantes diabéticas con o sin obesidad, presentan bajos niveles de la proteína HO-1 en la placenta (Duan, 2017).

Nuestro propósito es concienciar a la sociedad en general, y a las mujeres embarazadas en particular, para que disminuyan el contenido de fructosa en su

dieta, mediante un consumo preferente de comidas y bebidas de origen natural, frente al de comidas procesadas y refrescos que contienen HFCS, para conseguir prevenir los efectos claramente negativos de una dieta rica en fructosa y mejorar la salud, no sólo de la madre sino, también, de sus hijos.

Referencia:

Rodrigo S et al. *Fructose during pregnancy provokes fetal oxidative stress: The key role of the placental heme oxygenase-1.* Mol Nutr Food Res 60:2700–2711 (2016), Doi: 10.1002/mnfr.201600193

Bibliografía:

Borgen I et al. *Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women.* Eur J Clin Nutr 66:920– 925, 2012. Doi: 10.1038/ejcn.2012.61

Duan Y et al. *Prepregnancy maternal diabetes combined with obesity impairs placental mitochondrial function involving Nrf2/ARE pathway and detrimentally alters metabolism of offspring.* Obes Res Clin Pract (2017). Doi: 10.1016/j.orcp.2017.01.002

Ozen M et al. *Heme oxygenase and the immune system in normal and pathological pregnancies.* Front Pharmacol 6:84, 2015. Doi: 10.3389/fphar.2015.00084

Rodríguez L et al. *Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signalling.* J Nutr Biochem 24:1709-1716 (2013). 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 55:665-674 (2016). Doi: 10.1007/s00394-015-0886-1

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



Publica tus Resultados en Revista Genética Médica

- Gran visibilidad y difusión
- Más de 28.000 suscriptores
- Revista de referencia de Genética y Genómica en Medicina en español

<http://revistageneticamedica.com/normas-de-publicacion-en-la-revista-genetica-medica/>

Deficiencia hereditaria de ACOX2: un nuevo defecto genético en la síntesis de ácidos biliares

Marta Alonso-Peña¹, María J. Monte^{2,3}, Oscar Briz^{1,3}, Elisa Herráez^{1,3}, Carmen Berasain^{2, 3}, Josep M. Argemi^{2,3}, Jesús Prieto^{2,3}, José J.G. Marín^{1,3}

1. Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca.

2. Departamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

En un estudio desarrollado por investigadores pertenecientes al Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) englobados en dos equipos, uno de la Universidad de Salamanca y el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), y otro del Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (CIMA), se ha identificado una nueva entidad nosológica (OMIM #617308), debida a un defecto congénito parcial en la enzima peroxisomal ACOX2, implicada en el metabolismo de los ácidos biliares. Esta nueva patología denominada "deficiencia de ACOX2" dificulta la síntesis normal de ácidos biliares y determina la acumulación de especies moleculares intermedias con potencial hepatotoxicidad (Monte, 2017).

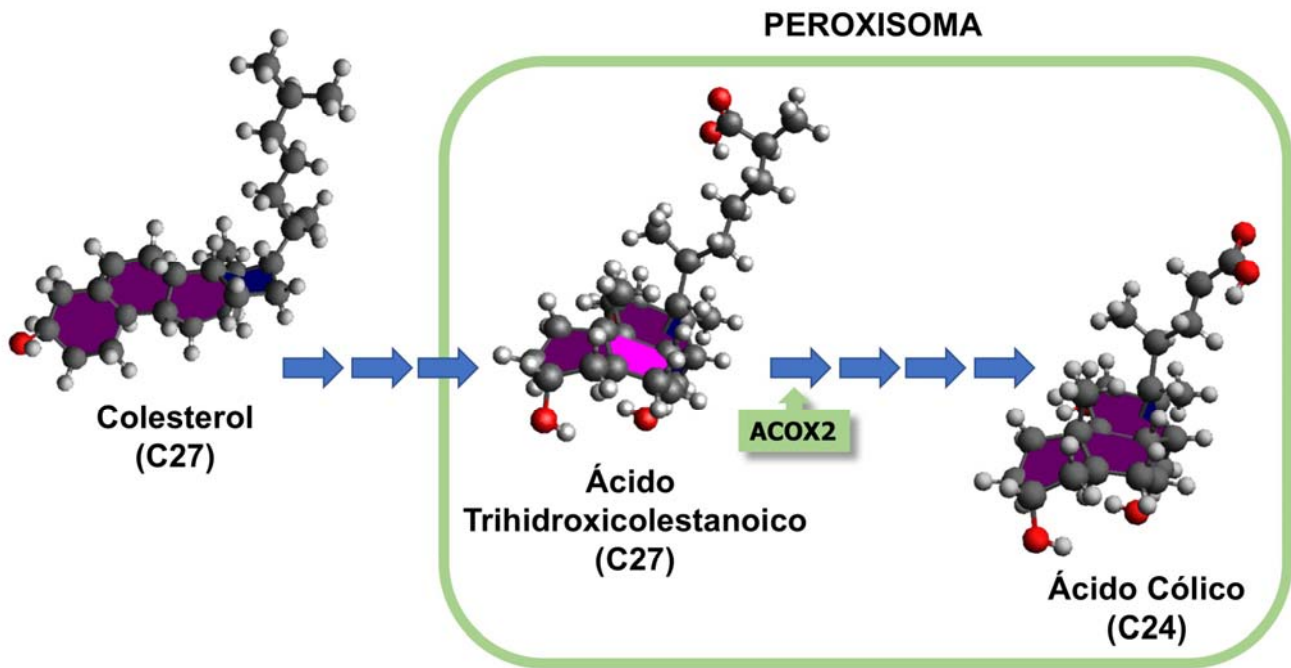
La elevación de los niveles de transaminasas en suero es un marcador muy utilizado en bioquímica clínica que indica la existencia de daño hepático, el cual puede ser causado por una gran variedad de patologías. Sin embargo, en alrededor de un 15% de los pacientes en los que se detecta hipertransaminasemia el origen permanece sin identificar (Cacciola, 2017). Establecer la etiología de esta alteración es crucial para su correcto tratamiento, ya que la agresión mantenida del tejido hepático puede predisponer a largo pla-

zo al desarrollo de enfermedades tan serias como la cirrosis e incluso el cáncer hepático.

El estudio partió del caso clínico de un paciente adolescente aparentemente sano y deportista que, tras una lesión articular, sufrió una crisis de hepatotoxicidad asociada al tratamiento con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Tras este episodio, y sin causa aparente, los niveles séricos de transaminasas se mantuvieron elevados de forma persistente durante 2 años. El tratamiento del paciente con colestiramina, una resina administrada por vía oral que a su paso por el intestino secuestra los ácidos biliares favoreciendo así su eliminación, consiguió normalizar los niveles de transaminasas, lo que hizo sospechar que pudiera tratarse de una alteración en el metabolismo de los ácidos biliares.

El análisis por espectrometría de masas del suero y la orina del paciente reveló niveles extremadamente bajos de ácidos biliares maduros, así como la presencia de un metabolito intermedio de la síntesis de estos compuestos, el ácido tauro-trihidroxicolestanico (tauro-THCA). Por otra parte, a partir del ADN del paciente se amplificaron por PCR de alta fidelidad y se secuenciaron todos los exones de las enzimas que podrían ser responsables de la acumulación de este metabolito. Tan solo se encontró una alteración sospechosa de causar un cambio de función: una mutación en homocigosis (c.673C>T) que ocasiona un cambio de aminoácido (p.R225W) en la enzima peroxisomal ACOX2, implicada en el acortamiento de la cadena lateral del THCA.

El estudio genético de los familiares del paciente reveló que tanto el padre como la madre eran portadores heterocigotos de la mutación, aunque no presentaban ningún indicio de alteración hepática. En cambio, la hermana, dos años menor que el paciente, también era portadora de la mutación c.673C>T en homocigosis. Su análisis bioquímico mostró niveles séricos muy bajos de especies moleculares maduras de ácidos biliares junto con una acumulación de tauro



Esquema de la localización de la enzima acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) en la etapa peroxisomal de síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol. ACOX2 juega un papel determinante en el acortamiento de la cadena lateral para transformar los metabolitos intermediarios de 27 carbonos (C27), como el ácido trihidroxicolestanoico, en ácidos biliares maduros de 24 carbonos (C24), como el ácido cólico. La deficiencia de ACOX2 impide la formación de ácidos biliares normales C24 y causa acumulación de precursores C27.

-THCA, así como una historia clínica con picos de hipertransaminasemia asociados a la utilización de analgésicos y antiinflamatorios.

Con objeto de investigar la repercusión funcional de la mutación encontrada, se desarrolló un modelo in vitro de la enfermedad. Para ello, se obtuvieron sublíneas celulares de hepatoblastoma humano que expresaban establemente la variante silvestre del gen (*ACOX2*) o la mutada (*ACOX2-R225W*). Mediante western blot e inmunofluorescencia se observó que la mutación no alteraba ni el tamaño de la proteína ni su localización peroxisomal. La síntesis de ácidos biliares se investigó incubando estas células con THCA. En células que expresaban *ACOX2-R225W*, la formación de ácido cólico a partir de THCA se reducía en un 94% respecto a las que expresaban *ACOX2*, detectándose también la acumulación del precursor. Además, en las células que expresaban *ACOX2-R225W*, la exposición al THCA causó un marcado estrés oxidativo y una reducción de la viabilidad celular. Estos efectos tóxicos se prevenían si en las células se sobre-expresaba la variante silvestre de *ACOX2*.

Así pues, se ha identificado un nuevo defecto genético en la vía de síntesis de ácidos biliares, que afecta a

Descifrar las bases moleculares de esta afección ha proporcionado información esencial para la detección precoz del trastorno en pacientes con hipertransaminasemia asintomática, así como para la elección del tratamiento más adecuado que permita prevenir lesiones hepáticas más serias en individuos portadores de esta mutación en homocigosis

la enzima peroxisomal ACOX2. Este tipo de patologías se incluyen en el espectro del síndrome de Zellweger (Waterham, 2016), para las cuales se ha demostrado que la terapia de reemplazamiento con ácidos cólico, quenodesoxicólico y/o ursodesoxicóli-

co (Berendse, 2016) es beneficiosa para activar los mecanismos hepáticos que limitan la síntesis de novo de ácidos biliares, y en este caso del metabolito tóxico THCA, evitando así la continua agresión al parénquima hepático. Por tanto, el descifrar las bases moleculares de esta afección ha proporcionado información esencial para la detección precoz del trastorno en pacientes con hipertransaminasemia asintomática, así como para la elección del tratamiento más adecuado que permita prevenir lesiones hepáticas más serias en individuos portadores de esta mutación en homocigosis.

Referencia: Monte MJ, et al. *ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia.* J Hepatol. 2017 Mar;66(3):581-588. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.005>

Bibliografía:

Cacciola I, et al. *Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care.* Intern Emerg Med (2017) 12:181-186. doi:10.1007/s11739-016-1535-2

Berendse K, et al. *Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders.* J Inherit Metab Dis (2016) 39 (6):859-868. doi: 10.1007/s10545-016-9962-9

Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://omim.org/entry/617308> [22/03/2017]

Waterham HR, et al. *Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis.* Biochim Biophys Acta (2016) 1863(5):922-33. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.015

DESCUBRE LO QUE
TU ADN DICE SOBRE TI



tellmeGen™

TU MAPA DE SALUD

25% de descuento con
el cupón 25RGM57
en tellmeGen.com

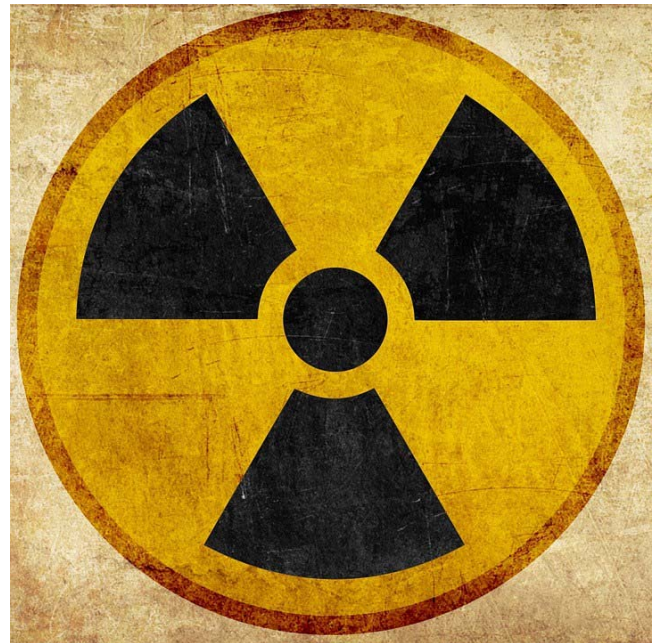
Niveles de cinco microARNs predicen en primates la exposición a radiación y las posibilidades de supervivencia

Tras un incidente nuclear uno de los pasos más críticos es determinar qué personas se han visto expuestas a niveles de radiación nocivos o letales, con el fin de evaluar lo antes posible su riesgo vital e iniciar lo antes posible el tratamiento más adecuado. Los métodos actuales para evaluar la dosis de radiación que ha recibido una persona y planificar las opciones terapéuticas son largos y complejos, lo que dificulta el triaje médico y las posibilidades de identificar qué personas son las que se van a beneficiar del tratamiento, por otra parte, limitado. Esto hace necesario desarrollar nuevos biomarcadores que informen sobre la exposición a radiación y el riesgo vital de la persona expuesta.

Estudios previos habían planteado la posibilidad de utilizar microARNs del suero como biomarcadores de la exposición a radiación, con resultados prometedores en ratón. Sin embargo, se desconocía si esta aproximación podía ser utilizada en primates, y especialmente, en humanos.

Los investigadores analizaron los microARNs presentes en el suero en primates no humanos sanos y primates expuestos a radiación, tratados o no con un agente radioprotector. De este modo detectaron una firma de siete microARNs cuyos niveles están alterados tanto en ratones como en primates no humanos tras la exposición a radiación. Además, el equipo encontró evidencias de que la firma de microARNs podría funcionar en humanos, como es, por ejemplo, la predicción de una combinación común de factores de transcripción que regula los siete microARNs en primates, ratones y humanos.

Los investigadores detectaron una combinación de tres microARNs (miR-133b, miR-215 y miR-375) que diferencian entre primates no humanos expuestos a radiación y primates no expuestos, incluso en presencia de un radioprotector. Además, una combinación de tres microARNs correlacionaba con las propiedades protectoras del compuesto GT3 (g-

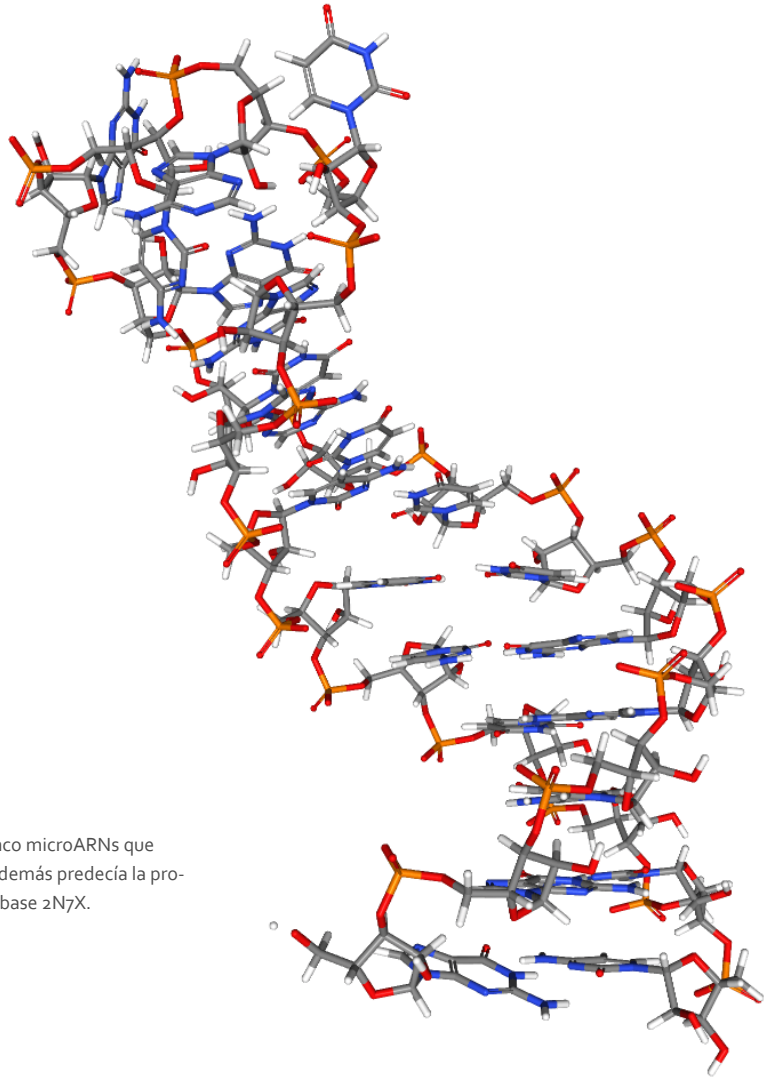


Estudios previos habían planteado la posibilidad de utilizar microARNs del suero como biomarcadores de la exposición a radiación.

Los resultados sugieren una combinación de cinco microARNs que diferencia los primates sometidos a radiación y además predice la probabilidad de supervivencia.

tocoferol) tras la exposición a radiación (miR-30a, miR-215 y miR-375). En conjunto, los resultados apuntaban a una combinación de cinco microARNs que diferenciaba los primates sometidos a radiación y además predecía la probabilidad de supervivencia.

La tecnología para medir los niveles de microARN en el suero ha mejorado en los últimos años. En la actualidad se podrían obtener resultados de 12 a 24 horas tras la exposición. Además, con la miniaturización de los dispositivos actuales, la posibilidad de



Los resultados apuntaban a una combinación de cinco microARNs que diferenciaba los primates sometidos a radiación y además predecía la probabilidad de supervivencia. Imagen: proteindatabase 2N7X.

medir los microARNs fuera del laboratorio está cada vez más cerca.

“Nuestros resultados respecto a los microARNs de respuesta a la radiación en primates no humanos y ratón, nos hacen esperar que una combinación de estos microARNs surgirá como un biomarcador para identificar de forma precisa las personas expuestas a radiación y proporcionar rápidamente ayuda a aquellos que pueden beneficiarse de la misma,” señala Chandan Guha, investigador del Albert Einstein College of Medicine, director del trabajo.

Investigación original: Fendler W, et al. *Evolutionarily conserved serum microRNAs predict radiation-induced fatality in nonhuman primates*. Sci Transl Med. 2017 Mar 1;9(379). pii: eaal2408. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2408>

Fuente: *MicroRNAs Show Promise for Revealing Radiation Exposure and Likelihood of Survival* – <http://www.einstein.yu.edu/news/releases/1227/micrnas-show-promise-for-revealing-radiation-exposure-and-likelihood-of-survival>

Conexión entre un polimorfismo genético relacionado con el tono pelirrojo y el Párkinson



Un polimorfismo genético fuertemente relacionado con el color pelirrojo del cabello, influye en la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas.

Un reciente estudio acaba de revelar que las variantes del gen *MC1R* relacionadas con el tono pelirrojo de cabello, no sólo aumentan el riesgo a melanoma, sino que también influyen sobre la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas, principales células afectadas por la enfermedad de Parkinson.

El gen *MC1R* codifica para un receptor de la melancortina que interviene en la pigmentación del pelo y la piel. Variantes de falta de función de *MC1R* afectan a la proporción de los dos tipos de melanina producida por los melanocitos y están asociadas al pelo rojo y la piel pálida, además de aumentar el riesgo a desarrollar cáncer de piel y aumentar la carga de mutaciones en el melanoma.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran un riesgo aumentado a desarrollar melanoma,

en oposición al resto de cánceres, que en general muestran un riesgo reducido. En paralelo, algunos estudios sugieren que los pacientes con variantes del gen *MC1R* asociadas al pelo rojo muestran un mayor riesgo a desarrollar Párkinson. En este contexto, los investigadores decidieron evaluar la posible participación del gen *MC1R* en el inicio o patología del Párkinson.

Los investigadores detectaron que *MC1R* se expresa en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, células que producen neuromelanina y constituyen el principal tipo celular afectado en la enfermedad de Parkinson. Utilizando un modelo en ratón, el equipo observó que los ratones con variantes asociadas al pelo rojo presentan menos neuronas dopaminérgicas, y que conforme envejecen disminuyen los niveles de dopamina y muestran problemas de movi-

Este estudio es el primero que muestra la influencia directa del gen MC1R asociado al melanoma sobre las neuronas dopaminérgicas en el cerebro y podría proporcionar evidencias para utilizar MC1R como nueva estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson

miento respecto a los ratones control, similares a los observados en la enfermedad neurodegenerativa. Además, las neuronas dopaminérgicas de los animales con variantes del gen *MC1R* responsables del pelo rojo presentaban una sensibilidad aumentada al estrés oxidativo ocasionado por diversas neurotoxinas. Por último, confirmando el papel de las variantes de *MC1R*, los investigadores observaron que el tratamiento farmacológico destinado a aumentar la expresión de *MC1R* protege de la toxicidad sobre las neuronas dopaminérgicas inducida por neurotoxinas.

El estudio plantea un papel protector para *MC1R* en el sistema dopaminérgico del mesencéfalo y sugiere a *MC1R* como potencial diana terapéutica para el Párkinson. Además, señalan los autores, *MC1R* podría representar una ruta patogénica común para el melanoma y el Párkinson. "Este estudio es el primero que muestra la influencia directa del gen *MC1R* asociado al melanoma sobre las neuronas dopaminérgicas en el cerebro y podría proporcionar evidencias para utilizar *MC1R* como nueva estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson," señala Xiqun Chen, investigador del Instituto MassGeneral de Enfermedades neurodegenerativas y director del trabajo. "También insta la base de más investigaciones interdisciplinarias dentro del papel dual de este gen en la tumorigénesis de los melanocitos, las células pigmentarias en las que se desarrolla el melanoma, y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas,

mejorando nuestro conocimiento de por qué y cómo melanoma y enfermedad de Parkinson están relacionadas."

"Nuestros resultados sugieren más investigación dentro del potencial de los agentes activadores de *MC1R* como nuevas terapias neuroprotectoras para la enfermedad de Parkinson, y junto con evidencias epidemiológicas podrían ofrecer información que podría guiar a aquellos portadores de variantes de *MC1R* a buscar consejo de dermatólogos o neurólogos sobre su riesgo personal al melanoma y enfermedad de Parkinson," concluye el investigador.

Investigación original: Chen X, et al. *The melanoma-linked "redhead" MC1R influences dopaminergic neuron survival.* Ann Neurol. 2016 Dec 26. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24852>

Fuente: "Red hair" gene variant may underlie association between melanoma and Parkinson's disease. <http://www.massgeneral.org/about/pressrelease.aspx?id=2067>

Sondas moleculares basadas en radioisótopos: MT₁-MMP como diana para el diagnóstico oncológico

Marta Ibáñez Moragues

Unidad de Aplicaciones Biomédicas y Farmacocinética, CIEMAT

El uso de anticuerpos como sondas PET, junto con la imagen multimodal, pueden dar información morfológica y funcional in vivo, muy específica a nivel molecular para entender mejor ciertas patologías.

Este año se cumplen 121 años del descubrimiento de la radiactividad. Fue en 1896 cuando Becquerel presenció este fenómeno y se produjo el auge de su estudio hasta llegar a nuestros días. La radiactividad es la capacidad de algunos elementos de emitir radiaciones, que consisten en la emisión, propagación y transferencia de energía en cualquier medio en forma de ondas electromagnéticas o partículas. Esta propiedad que tienen los radioisótopos o radionúclidos se utiliza actualmente para diversas aplicaciones que van desde el uso de trazadores en estudios de procesos físicos, químicos y biológicos, hasta la datación de la edad de diversos materiales. Incluso en terapia génica se pueden utilizar radionúclidos para monitorizar el proceso de modificación genética en sujetos vivos de forma no invasiva, permitiendo conocer la localización, magnitud y variación a través

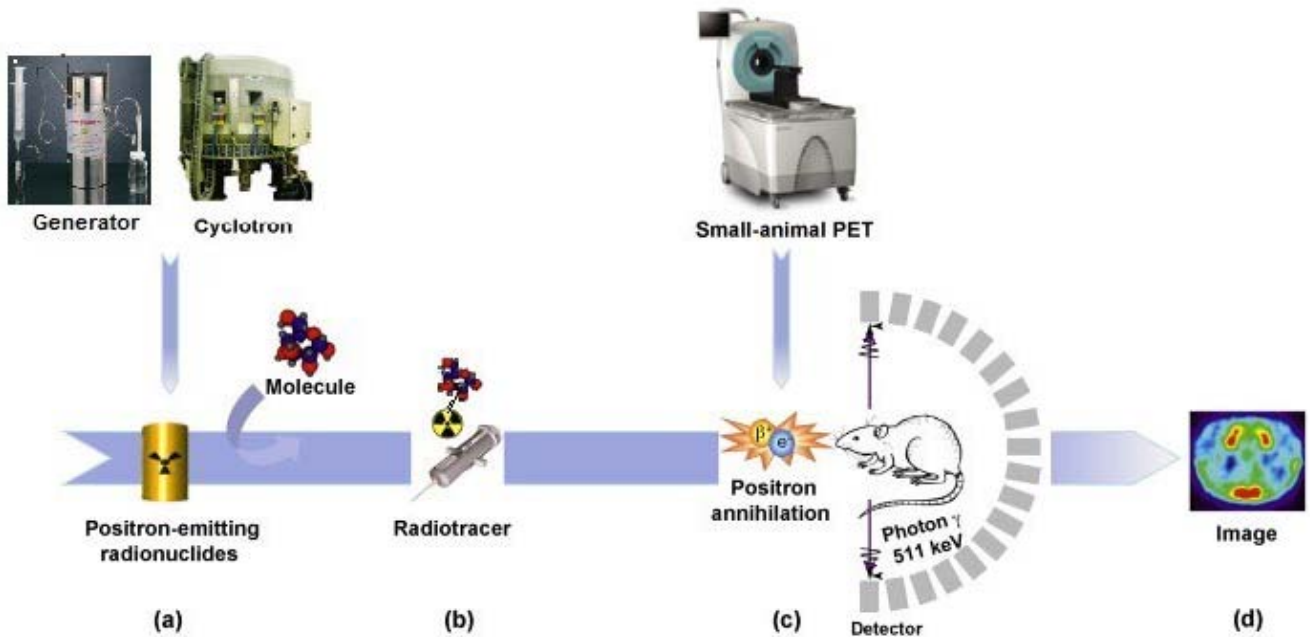
del tiempo de la expresión génica utilizando genes reporteros (transportadores, receptores de membrana o productos enzimáticos) asociados a los genes terapéuticos (Peñuelas, 2005).

La Unidad de Aplicaciones Biomédicas y Farmacocinética del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), ubicado en Madrid, y dirigida por el Dr. Miguel Ángel Morcillo Alonso es uno de los laboratorios de investiga-

El uso de la imagen molecular multimodal PET/CT permite el estudio de procesos moleculares en un organismo de forma morfológica y funcional, permitiendo detectar o seguir un tumor o recurrencia y monitorizar la eficacia de un tratamiento ofreciendo información cualitativa y cuantitativa.



Laboratorio de marcaje molecular y de imagen de la Unidad de Aplicaciones Biomédicas y Farmacocinética del CIEMAT.



Representación esquemática del proceso de obtención de la imagen PET. (a) Creación de radionúclidos por generador o ciclotrón. (b) Radiosíntesis de la molécula de interés marcada con el radionúclido. (c) Inyección intravenosa de la molécula que se distribuye por el organismo. El radionúclido decae por emisión de un positrón que se aniquila con un electrón cercano y produce dos rayos gamma (fotones) en direcciones opuestas, que se detectan por los detectores opuestos de la cámara PET. (d) Los eventos radiactivos detectados de forma significativa se reconstruyen por algoritmos matemáticos dando una imagen tridimensional que muestra la captación tisular de las moléculas emisoras de positrones. (Adaptada de Lancelot S, 2010).

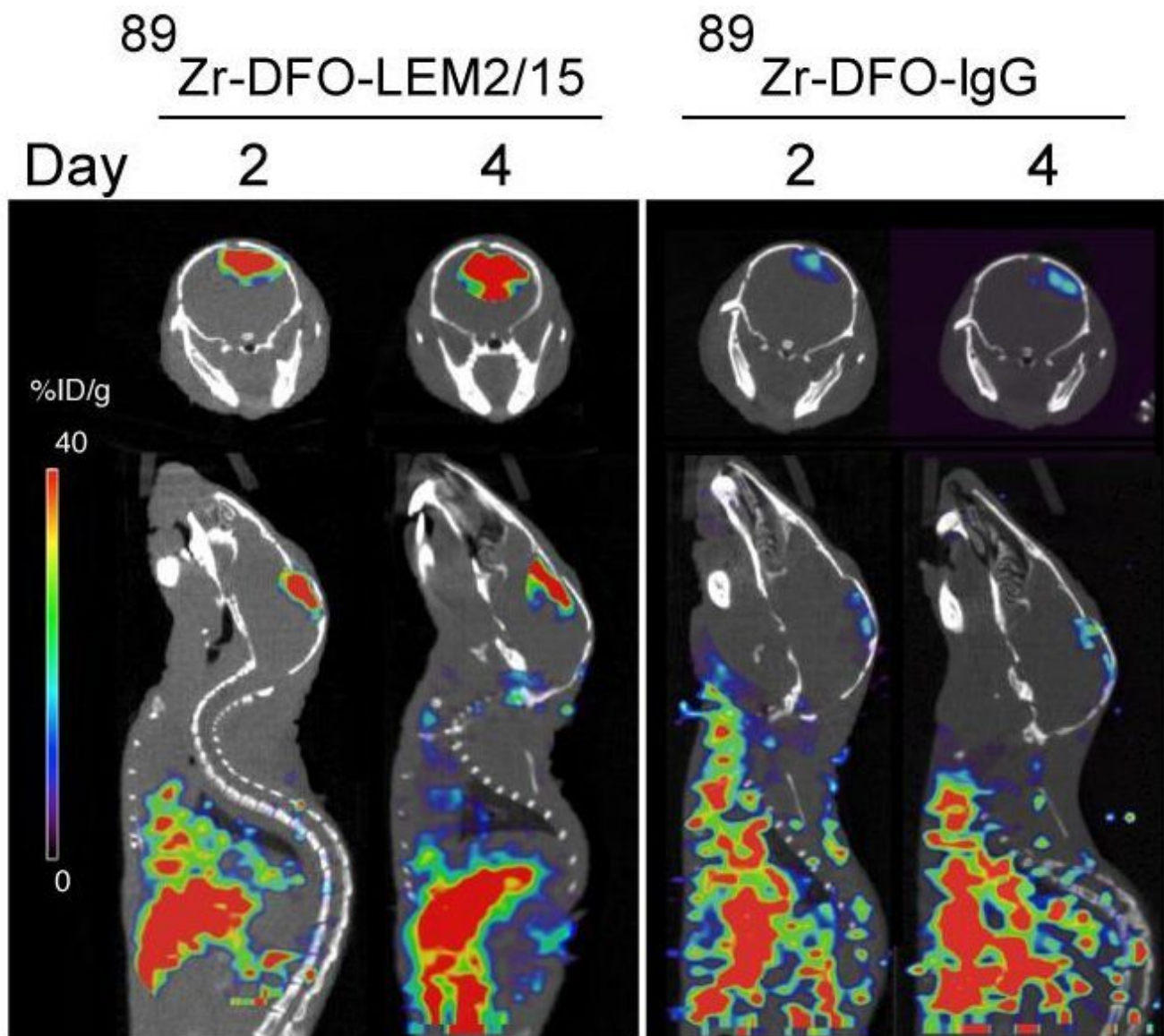
ción en España que se centra en la producción y utilización de radioisótopos para el desarrollo preclínico de potenciales agentes terapéuticos y de diagnóstico para diversas enfermedades, fundamentalmente oncológicas. Para ello, se utilizan ensayos en líneas celulares y estudios de imagen molecular mediante tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT). También se desarrollan estudios de administración, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de moléculas de interés biomédico en modelos animales, todos ellos en colaboración tanto con grupos internos como externos.

El uso de la imagen molecular multimodal PET/CT permite el estudio de procesos moleculares en un organismo de forma morfológica y funcional, permitiendo detectar o seguir un tumor o recurrencia y monitorizar la eficacia de un tratamiento ofreciendo información cualitativa y cuantitativa. Aprovechando esta herramienta, actualmente nuestro laboratorio está implicado en el estudio de la metaloproteínasa de membrana tipo 1 (MT₁-MMP) como posible diana para el diagnóstico oncológico efectivo. La MT₁-MMP o también llamada MMP-14 está sobreexpresada en diversos tipos de células cancerosas y está implicada en procesos de progresión, migración y an-

giogénesis, ya que aumenta la capacidad de degradar la matriz extracelular y cambiar el nicho tumoral.

Entre las enfermedades oncológicas en las que esta metaloproteínasa está aumentada se encuentra el glioma, un tumor cerebral desarrollado a partir de células gliales. Mediante análisis inmunohistoquímico (IHQ) se ha valorado la utilidad de MT₁-MMP como biomarcador del glioma en diferentes muestras humanas utilizando el anticuerpo LEM2/15 (de unión específica a la MT₁-MMP). Los resultados muestran que existe una correlación entre la expresión de la proteína y la progresión tumoral, siendo el glioblastoma (GBM), uno de los tumores con mayor expresión de la proteína (de Lucas, 2016).

El GBM es un glioma de alto grado (IV) que se presenta en cerebros de adultos y que tiene un peor pronóstico. Las formas actuales de detección del GBM no permiten identificar el grado tumoral, la invasión de tejidos adyacentes y las recurrencias. Esto se podría mejorar utilizando la InmunoPET, en la cual se combina la alta resolución y la capacidad cuantitativa del PET con la especificidad y selectividad de los anticuerpos monoclonales frente a una proteína de expresión exclusiva o mayoritaria en la superficie de la



Imágenes representativas PET/CT de ratones xenograft ortotópicos que contienen neuroesferas derivadas de pacientes TS543 con GBM, a los 2 días y 4 días de la inyección del radiotrazador $^{89}\text{Zr-DFO-LEM2/15}$ (panel izquierdo) y $^{89}\text{Zr-DFO-IgG1}$ como control (panel derecho). Adaptada de (de Lucas, 2016).

Las formas actuales de detección del glioblastoma no permiten identificar el grado tumoral, la invasión de tejidos adyacentes y las recurrencias. Esto se podría mejorar utilizando la InmunoPET, en la cual se combina la alta resolución y la capacidad cuantitativa del PET con la especificidad y selectividad de los anticuerpos monoclonales frente a una proteína de expresión exclusiva o mayoritaria en la superficie de la célula tumoral.

célula tumoral. Esta combinación hace que la InmunoPET sea comparable a realizar una IHQ in vivo, integrada, cuantificable, en tres dimensiones y de cuerpo completo permitiendo el diagnóstico y moni-

torización de los pacientes a lo largo del tiempo de una forma no invasiva. Por tanto, el LEM2/15, una vez marcado con un radioisótopo, podría ser un buen candidato para el estudio del GBM por su alta

especificidad.

Según el tipo de molécula de interés se realiza la elección del radioisótopo. El ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78,4$ h) ha sido elegido por su estabilidad y periodo de semidesintegración adecuado para obtener una óptima señal de la unión del anticuerpo a su diana para unirlo a este último se ha usado como agente quelante un derivado de deferoxamina (DFO). Con el radiotrazador ^{89}Zr -DFO-LEM2/15 se han realizado estudios de biodistribución, farmacocinética y de imagen PET/CT (de Lucas, 2016).

Los estudios de imagen molecular se han llevado a cabo en ratones xenograft subcutáneos de glioma implantados con dos tipos celulares distintos (las U251 que expresan MT1-MMP y las MCF7 que no lo hacen y se utilizan como control) y se observa unión específica de anticuerpo a la zona tumoral implantada con las U251. Además se ha realizado el mismo estudio en ratones xenograft ortotópicos con tumores intracraneales para observar si el uso del anticuerpo puede ser de utilidad para el glioma in situ. Como control se ha utilizado otro anticuerpo de unión inespecífica (IgG1) y los resultados muestran la eficacia y especificidad de LEM2/15 en los casos en los que se ha utilizado tumores derivados de pacientes de la neuroesfera TS543, que son los más agresivos y más han afectado a la permeabilidad de la barrera hemoencefálica. La captación que se produce al utilizar el radiotrazador control (^{89}Zr -DFO-IgG) puede deberse al efecto aumentado de permeabilidad y retención (EPR) que experimentan los tumores (de Lucas, 2016).

Un anticuerpo, por su tamaño, no puede cruzar la barrera y es por esto que nos encontramos con el anterior resultado. Para solucionarlo se valora la creación de fragmentos de anticuerpo u otras moléculas más pequeñas (como péptidos) que se eliminarán de forma rápida del organismo y que además, permitirán el uso de radioisótopos con menor periodo de semidesintegración, como el ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,845$ min), disminuyendo así la dosis radiactiva recibida por el paciente.

La creación de un método de seguimiento y detección de la expresión de MT1-MMP ha sido evaluado también en el adenocarcinoma ductal de páncreas,

en el que también se ha valorado la utilidad del anticuerpo LEM2/15 en diferentes tipos de modelos animales.

Estas técnicas se realizan en una instalación radiactiva y se necesita el suministro de los radioisótopos para crear los radiotrazadores. La obtención de estos puede suponer un problema ya que pueden tener una vida media demasiado corta para transportarlos o pueden ser costosos económicamente por lo que en la unidad se ha desarrollado un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ que permite obtener el radioisótopo ^{68}Ga de forma inmediata (Romero, 2017). También se encuentra en desarrollo un generador de $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ y que podrá utilizarse, al igual que el de ^{68}Ga , como elemento para imagen molecular PET. Otra forma de obtener los radioisótopos es mediante ciclotrón, que se encuentra en construcción en la instalación radiactiva donde desarrolla su trabajo la Unidad y que permitirá en el futuro el uso de una mayor variedad de isótopos emisores de positrones para realizar nuevos estudios de biodistribución e imagen.

Para más información sobre nuestra unidad: <http://rdgroups.ciemat.es/web/radiobiomed>

Bibliografía:

de Lucas AG, et al. *Targeting MT1-MMP as an ImmunoPET-Based Strategy for Imaging Gliomas*. PLoS ONE. 2016. 11(7): e0158634. doi: 10.1371/journal.pone.0158634

Lancelot S, Zimmer L. *Small-animal positron emission tomography as a tool for neuropharmacology*. Trends Pharmacol Sci. 2010. 31; 9: 411 – 417. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2010.06.002>

Peñuelas I, et al. *Gene therapy imaging in patients for oncological applications*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005. 32:S384-S403. doi: 10.1007/s00259-005-1928-3

Romero E, Morcillo MA. *Inorganic oxides with potential application in the preparation of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system*. Appl Radiat Isot 119, 28-35. (2017). doi. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.10.014>

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.

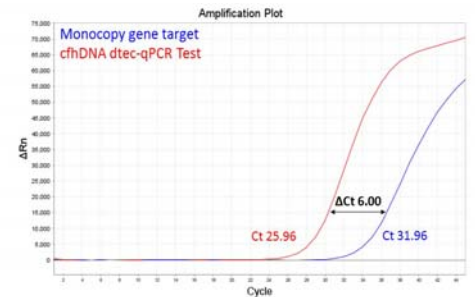
Muestra	Ct	Copias ensayo	Copias / μ l
1	22.34	6.8E+04	1.4E+04
2	21.18	1.4E+05	2.8E+04
3	20.67	2.0E+05	4.0E+04
4	22.21	7.4E+04	1.5E+04
5	22.43	6.4E+04	1.3E+04
6	20.82	1.8E+05	3.6E+04
7	23.30	2.6E+04	7.2E+03
8	21.33	1.3E+05	2.6E+04
9	26.31	5.0E+03	1.0E+03
10	28.46	1.2E+03	2.4E+02
11	20.78	1.5E+05	3.8E+04
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
Ctra.de La Roca Km 5.5
08924 Santa Coloma de Gramanet
SPAIN

www.danagen.es
info@danagen.es

2017 | Núm. 72 | Vol. 4 | Genética

Noticias Cortas

Nuevas regiones cromosómicas asociadas a los patrones de calvicie.

Heilmann-Heimbach S, et al. *Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness*. Nat comm. 2017. Doi: 10.1038/ncomms14694

Perfiles de metilación del genoma para clasificar el meningioma.

Sahm F, et al. *DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis*. The Lancet Onc. 2017. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9

Nueva aproximación para diseñar virus que infecten células tumorales y preserven las células de los tejidos sanos.

Villanueva E, et al. *Translational reprogramming in tumour cells can generate oncoselectivity in viral therapies*. Nat Commun. 2017 Mar 16;8:14833. doi: 10.1038/ncomms14833

El ADN tumoral circulante refleja la respuesta al tratamiento en leucemia linfocítica crónica.

Yeh P, et al. *Circulating tumour DNA reflects treatment response and clonal evolution in chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Commun. 2017 Mar 17;8:14756. doi: 10.1038/ncomms14756

Patrones de metilación del ADN en sangre periférica predicen la mortalidad por cualquier causa.

Zhang Y, et al. *DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality*. Nat Commun. 2017 Mar 17;8:14617. doi: 10.1038/ncomms14617

Una revisión sobre los nichos pre-metastásicos, regiones del organismo por las que los tumores

tienen predilección para colonizar.

Peinado H, et al. *Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases*. Nat Rev Cancer. 2017 Mar 17. doi: 10.1038/nrc.2017.6.

Drosophila como modelo de enfermedades renales.

Fu Y, et al. *A Drosophila model system to assess the function of human monogenic podocyte mutations that cause nephrotic syndrome*. Hum Mol Genet. 2017 Feb 6. doi: 10.1093/hmg/ddw428

Un centro de fertilidad de la Universidad de Newcastle recibe la primera licencia para ofrecer tratamientos de fertilidad que reduzcan incidencia de enfermedades mitocondriales.

Newcastle awarded world's first mitochondrial licence. <http://www.ncl.ac.uk/press/news/2017/03/mitochondriallicence/#hp-banner>

Mutaciones de pérdida de función del gen *LGI4* producen artrogriposis múltiple congénita.

Xue S, et al. *Loss-of-Function Mutations in *LGI4*, a Secreted Ligand Involved in Schwann Cell Myelination, Are Responsible for Arthrogryposis Multiplex Congenita*. Am J Hum Gen. 2017. Doi: 10.1016/j.ajhg.2017.02.006

Mutaciones en el gen *TMEM260* producen un síndrome pediátrico del neurodesarrollo que afecta también al corazón y los riñones.

Ta-Shma A, et al. *Mutations in *TMEM260* Cause a Pediatric Neurodevelopmental, Cardiac, and Renal Syndrome*. Am J Hum Genet. 2017. Doi: 10.1016/j.ajhg.2017.02.007

Nuevo sistema para determinar el grupo sanguíneo, basado en tiras de papel colorimétricas con anticuerpos.

Zhang H, et al. *A dye-assisted paper-based point-of-care assay for fast and reliable blood grouping*. *Sci Transl Med*. 2017 Mar 15;9(381). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9209

Una revisión sobre el epigenoma del cáncer.

Dawson MA. *The cancer epigenome: Concepts, challenges, and therapeutic opportunities*. *Science*. 2017 Mar 17;355(6330):1147-1152. doi: 10.1126/science.aam7304

Los estudios genéticos apuntan a la actividad sináptica y la inmunidad como mecanismos comunes en autismo y esquizofrenia.

Liu X, et al. *Genetics implicate common mechanisms in autism and schizophrenia: synaptic activity and immunity*. *J Med Gen*. 2017. Doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104487

El gen *Ube3a*, relacionado con el autismo altera la sociabilidad reprimiendo la expresión de *Cbln1* en neuronas glutamatérgicas del mesencéfalo.

Krishnan V, et al. *Autism gene Ube3a and seizures impair sociability by repressing VTA Cbln1*. *Nature*. 2017 Mar 15. doi: 10.1038/nature21678

Investigadores de la Universidad de California San Diego utilizan la técnica CRISPR de edición del genoma para identificar fármacos que actúan únicamente sobre las células tumorales.

Shen JP, et al. *Combinatorial CRISPR-Cas9 screens for de novo mapping of genetic interactions*. *Nat Methods*. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/nmeth.4225

Un estudio identifica genes que cooperan con el gen supresor de tumores *PTEN* en el cáncer de próstata abriendo el camino a nuevos fármacos frente a mutaciones en el gen.

de la Rosa J, et al. *A single-copy Sleeping Beauty transposon mutagenesis screen identifies new PTEN-*

cooperating tumor suppressor genes. *Nat Genet*. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/ng.3817

Primer caso de cura para la anemia diseritropoyética congénita mediante una técnica de trasplante con mínima quimioterapia.

Oh A, et al. *Non-myeloablative allogeneic stem cell transplant with post-transplant cyclophosphamide cures the first adult patient with congenital dyserythropoietic anemia*. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/bmt.2017.17

El análisis de expresión de células tumorales individuales revela diferentes tipos de cáncer colorrectal.

Li H, et al. *Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors*. *Nat Genet*. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/ng.3818

Un estudio con ratones sugiere que la ventana temporal de acción terapéutica sobre el síndrome del X frágil se extiende hasta la edad adulta.

Akins MR, et al. *Axonal ribosomes and mRNAs associate with fragile X granules in adult rodent and human brains*. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 12. doi: 10.1093/hmg/ddw381

Las infecciones durante el embarazo podrían interferir en la expresión de genes que intervienen en el neurodesarrollo, señala un estudio en ratas.

Lombardo MV, et al. *Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder*. *Mol Psych*. 2017. Doi: 10.1038/mp.2017.15

Una mutación en el gen *STAG2* define una nueva cohesinopatía humana.

Soardi FC, et al. *Familial STAG2 germline mutation defines a new human cohesinopathy*. *Npj Genom*

Med. 2017. Doi: 10.1038/s41525-017-0009-4

Una revisión sobre la utilización de inhibidores de PARP en clínica y los retos para maximizar su efectividad.

Lord CJ, Ashworth A. *PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic*. Science. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158. doi: 10.1126/science.aam7344

Una revisión sobre la utilización de las células madre pluripotenciales en el estudio de las enfermedades psiquiátricas.

Soliman MA, et al. *Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders*. Mol Psych. 2017. Doi: 10.1038/mp.2017.40

Herramientas genómicas para el estudio de los trastornos psiquiátricos.

Senthil G, et al. *Genomic resources for the study of neuropsychiatric disorders*. Mol Psych. 2017. Doi: 10.1038/mp.2017.29

La pérdida del gen *Crebbp* interviene en el desarrollo de linfoma, revela un estudio en ratón.

García-Ramírez I, et al. *Crebbp loss cooperates with Bcl2 over-expression to promote lymphoma in mice*. Blood. 2017 Mar 13. pii: blood-2016-08-733469. doi: 10.1182/blood-2016-08-733469

Un test de sangre que mide la fosforilación de ciertas proteínas para detectar el cáncer.

Chen IH, et al. *Phosphoproteins in extracellular vesicles as candidate markers for breast cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Mar 7. pii: 201618088. doi: 10.1073/pnas.1618088114

Un estudio identifica la inactivación del gen *NLRP2* como nuevo mecanismo responsable de causar infertilidad en mujeres.

Mahadevan S, et al. *Maternally expressed NLRP2 links the subcortical maternal complex (SCMC) to fertility, embryogenesis and epigenetic reprogramming*. Sci Rep. 2017 Mar 20;7:44667. doi: 10.1038/srep44667

Nueva aproximación para calcular el riesgo específico de cada edad a desarrollar enfermedad de Alzheimer a partir de información genética.

Desikan RS, et al. *Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score*. PLOS Med. 2017. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002258

Un estudio revela la presencia de alteraciones en las neuronas de los pacientes con enfermedad de Huntington desde que comienzan a desarrollarse.

HD iPSC Consortium. *Developmental alterations in Huntington's disease neural cells and pharmacological rescue in cells and mice*. Nat Neurosci. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/nn.4532

Identificación de mutaciones en ADN extraído y amplificado de células individuales.

Dong X, et al. *Accurate identification of single-nucleotide variants in whole-genome-amplified single cells*. Nat Methods. 2017 Mar 20. doi: 10.1038/nmeth.4227

El reanálisis de casos clínicos con exoma secuenciado no resueltos puede mejorar el rendimiento en diagnóstico genético.

Eldomery MK, et al. *Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases*. Gen Med. 2017. Doi: 10.1186/s13073-017-0412-6

Investigadores del Wellcome Trust Sanger han descubierto dónde se producen las primeras mutaciones en el desarrollo temprano humano.

Ju YS, et al. *Somatic mutations reveal asymmetric*

cellular dynamics in the early human embryo. Nature. 2017 Mar 22. doi: 10.1038/nature21703

Mutaciones en el gen *BICD2* relacionadas con trastornos que afectan al músculo esquelético.

Unger A, et al. *Expanding the phenotype of BICD2 mutations toward skeletal muscle involvement*. Neurology. 2016 Nov 22;87(21):2235-2243. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003360

Recomendaciones para la validación de paneles de secuenciación en oncología.

Jennings LJ, et al. *Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing–Based Oncology Panels*. J Mol Diag. 2017. Doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.01.011

Un accesorio de bajo coste en el smartphone para evaluar la calidad del espermatozoides.

Kanakasabapathy MK, et al. *An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis*. Sci Trans Med. 2017. Doi: 10.1126/scitranslmed.aai7863

Mutaciones bialélicas en el gen *EXTL3* intervienen en un nuevo tipo de displasia.

Guo L, et al. *Identification of biallelic EXTL3 mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia*. J Hum Genet. 2017. Doi: 10.1038/jhg.2017.38

Un evento de retrotransposición sobre el gen *FBN1* produce una condición similar al síndrome de Marfan en un niño.

Brett M, et al. *Intragenic multi-exon deletion in the FBN1 gene in a child with mildly dilated aortic sinus: a retrotranspositional event*. J Hum Genet. 2017. Doi: 10.1038/jhg.2017.32

Clinical Utility Card de la enfermedad de Fabry.

Gal A, et al. *Clinical utility gene card for: Fabry disease*

- update 2016. Eur J Hum Genet. 2017 Mar 22. doi: 10.1038/ejhg.2017.17

Investigadores de la Universidad de Harvard describen cómo y por qué declina la capacidad del organismo para reparar el ADN durante el envejecimiento y revelan el papel de la molécula NAD en la reparación del ADN.

Li J, et al. *A conserved NAD+ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging*. Science. 2017. Doi: 10.1126/science.aad8242

Investigadores de la Universidad de Munich desarrollan un método para construir híbridos de ADN y proteínas con potencial para la biotecnología y la medicina.

Praetorius F, Dietz H. *Self-assembly of genetically encoded DNA-protein hybrid nanoscale shapes*. Science. 2017. Doi: 10.1126/science.aam5488

Un programa informático de reconocimiento de caras ayuda a diagnosticar el síndrome de delección de 22q11.2, también conocido como síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial, en diversas poblaciones.

Kruszka P, et al. *22q11.2 deletion syndrome in diverse populations*. Am J Med Genet A. 2017 Apr;173(4):879-888. doi: 10.1002/ajmg.a.38199

Mutaciones en el gen *OTUD6B* producen un síndrome con discapacidad intelectual, convulsiones y rasgos dismórficos.

Santiago-Sim T, et al. *Biallelic Variants in OTUD6B Cause an Intellectual Disability Syndrome Associated with Seizures and Dysmorphic Features*. Am J Hum Genet. 2017. Doi: 10.1016/j.ajhg.2017.03.001

Investigadores de la Universidad de Bristol generan líneas celulares que permiten la producción eficiente de eritrocitos.

Trakarnsanga K, et al. *An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells*. Nat Commun. 2017 Mar 14;8:14750. doi: 10.1038/ncomms14750

La combinación de ciertas variantes de los genes DDX39B y IL7R aumenta el riesgo a desarrollar esclerosis múltiple.

Galarza-Muñoz G, et al. *Human Epistatic Interaction Controls IL7R Splicing and Increases Multiple Sclerosis Risk*. Cell. 2017. Doi: 10.1016/j.cell.2017.03.007

Un estudio revela que los ARN circulares, considerados como no codificantes hasta ahora, pueden codificar para proteínas.

Pamudurti NR, et al. *Translation of CircRNAs*. Mol Cell. 2017. Doi: 10.1016/j.molcel.2017.02.021

Una revisión sobre los métodos para introducir los componentes moleculares de los sistemas de edición genómica en el interior de las células a modificar.

Yin H, et al. *Delivery technologies for genome editing*. Nat Rev Drug Dis. 2017. Doi: 10.1038/nrd.2016.280

Se descubre una nueva función de los pulmones como productores de plaquetas y reservorio de progenitores hematopoyéticos.

Lefrançois E, et al. *The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors*. Nature. 2017 Mar 22. doi: 10.1038/nature21706

La expresión del gen Dido regula la diferenciación de las células madre embrionarias.

Fütterer A, et al. *DIDO as a Switchboard that Regulates Self-Renewal and Differentiation in Embryonic Stem Cells*. Stem Cell Reports. 2017 Mar 10. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.02.013

Variación genética en el locus PTPRD relacionada con las marañas de neurofibrillas características de la enfermedad de Alzheimer.

Chibnik LB, et al. *Susceptibility to neurofibrillary tangles: role of the PTPRD locus and limited pleiotropy with other neuropathologies*. Mol Psychiatry. 2017 Mar 21. doi: 10.1038/mp.2017.20

Investigadores de la Universidad UC Berkeley analizan los perfiles de proteínas de las células tumorales circulantes en sangre, mediante técnicas basadas en microfluidos.

Sinkala E, et al. *Profiling protein expression in circulating tumour cells using microfluidic western blotting*. Nat Commun. 2017 Mar 23;8:14622. doi: 10.1038/ncomms14622

Mecanismos epigenéticos implicados en la represión del gen NET y la aparición del síndrome taquicardia postural ortostática, caracterizado por la intolerancia a permanecer de pie.

Waheed Khan A, et al. *NET silencing by let-7i in postural tachycardia syndrome*. JCI Insight. 2017. Doi: 10.1172/jci.insight.90183

Muchos de los genes relacionados con la esquizofrenia y esclerosis lateral amiotrófica son compartidos, lo que sugiere un origen genético común.

McLaughlin RL, et al. *Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia*. Nat Commun. 2017 Mar 21;8:14774. doi: 10.1038/ncomms14774

Una revisión sobre la interacción de la epigenética y el metabolismo en cáncer.

Filipp FV. *Crosstalk between epigenetics and metabolism—Yin and Yang of histone demethylases and methyltransferases in cancer*. Brief Funct Genom. 2017. Doi: 10.1093/bfpg/elx001

Mutaciones en el gen CBL producen una angiopatía pediátrica poco frecuente.

Guey S, et al. *De novo mutations in CBL causing early-onset paediatric moyamoya angiopathy*. J Med Gen. 2017. Doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104432

El tratamiento con el microARN miR-129 reinicia la producción de mielina en modelos animales de esclerosis múltiple y restaura la movilidad de las extremidades.

Wang H, et al. *miR-219 Cooperates with miR-338 in Myelination and Promotes Myelin Repair in the CNS*. Dev Cell. 2017. Doi: 10.1016/j.devcel.2017.03.001

Nuevo método para detectar si las células del hígado se han visto expuestas al compuesto cancerígeno aflatoxina y estimar si una persona tiene un riesgo elevado a tener cáncer de hígado.

Chawanthayatham S, et al. *Mutational spectra of aflatoxin B₁ in vivo establish biomarkers of exposure for human hepatocellular carcinoma*. Proc Natl Acad Sci. 2017. Doi: 10.1073/pnas.1700759114

Un estudio genómico identifica nuevos factores genéticos de riesgo asociados a dos tipos de glioma.

Melin BS, et al. *Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors*. Nat Genet. 2017 Mar 27. doi: 10.1038/ng.3823

Una revisión de los síndromes genéticos que cursan con obesidad.

Kaur Y, et al. *A systematic review of genetic syndromes with obesity*. Obes Rev. 2017 Mar 27. doi: 10.1111/obr.12531

Un modelo animal revela que tener los telómeros más largos protege frente a las enfermedades del envejecimiento.

Theodoris CV, et al. *Long telomeres protect against age-dependent cardiac disease caused by NOTCH1 haploinsufficiency*. J Clin Invest. 2017 Mar 27. doi: 10.1172/JCI90338

Identificadas 12 nuevas regiones cromosómicas asociadas al cáncer de ovario.

Phelan CM et al. *Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer*. Nat Genet. 2017 Mar 27. doi: 10.1038/ng.3826

Un estudio de la Universidad Johns Hopkins sugiere que la variabilidad epigenética es un factor importante en la capacidad proliferativa de las células tumorales.

Jenkinson G, et al. *Potential energy landscapes identify the information-theoretic nature of the epigenome*. Nat Genet. 2017 Mar 27. doi: 10.1038/ng.3811

Proteogenómica para identificar dianas de tratamiento en cáncer de mama.

Huang KL, et al. *Proteogenomic integration reveals therapeutic targets in breast cancer xenografts*. Nat Com. 2017. Doi: 10.1038/ncomms14864

Un ensayo clínico demuestra la efectividad terapéutica clínica de la terapia génica como herramienta para curar la inmunodeficiencia severa combinada por deficiencia en proteína ADA.

Shaw KL, et al. *Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency*. J Clin Invest. 2017 Mar 27. doi: 10.1172/JCI90367

Cambios de metilación en el ADN en genes de infertilidad en gemelos concebidos por fertilización in vitro.

Castillo-Fernandez JE, et al. *DNA methylation changes at infertility genes in newborn twins conceived by in vitro fertilisation*. Genome Med. 2017 Mar 24;9(1):28.

doi: 10.1186/s13073-017-0413-5

La citoquina TGF-beta modula la capacidad migratoria de las células del carcinoma hepatocelular y su capacidad como iniciadoras de tumores.

Malfettone A, et al. *Transforming growth factor- β -induced plasticity causes a migratory stemness phenotype in hepatocellular carcinoma.* Cancer Lett. 2017 Apr 28;392:39-50. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.037

Una isoforma proteica codificada por SIRT1 interviene en la especificidad celular.

Deota S, et al. *Identification of a Tissue-Restricted Isoform of SIRT1 Defines a Regulatory Domain that Encodes Specificity.* Cell Rep. 2017. Doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.012

Investigadores del MIT programan partículas de ARN como potencial vacuna contra el Zika.

Chahal JS, et al. *An RNA nanoparticle vaccine against Zika virus elicits antibody and CD8+ T cell responses in a mouse model.* Sci Rep. 2017 Mar 21;7(1):252. doi: 10.1038/s41598-017-00193-w

La proteína C-Fos provoca la transformación premaligna de los hepatocitos al alterar la homeostasis del colesterol y favorecer su acumulación, señala un estudio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Bakiri L, et al. *Liver carcinogenesis by FOS-dependent inflammation and cholesterol dysregulation.* J Exp Med. 2017. Doi: 10.1084/jem.20160935

Nuevo fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Montalban X, et al. *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.* N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468

Perfiles moleculares, rasgos clínicos y supervivencia en el cáncer de mama basal.

Milioli H, et al. *Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes.* BMC Med Genom. 2017. Doi: 10.1186/s12920-017-0250-9

Una modificación epigenética que afecta al gen *NUDT16* relacionada con la leucemia aguda de células T.

Anadón C, et al. *Epigenetic loss of the RNA decapping enzyme *NUDT16* mediates C-MYC activation in T-cell acute lymphoblastic leukemia.* Leukemia. 2017. doi: 10.1038/leu.2017.99

Un estudio repasa la atribución de un polimorfismo del gen *HABP2* al cáncer de tiroides como ejemplo de error en la secuenciación de exomas.

Gerhard G, et al. *Pitfalls of exome sequencing: a case study of the attribution of *HABP2 rs7080536* in familial non-medullary thyroid cancer.* Npj genomic med. 2017. Doi: 10.1038/s41525-017-0011-x

Nuevo marcador molecular para la esclerosis lateral amiotrófica estimado en fluido cerebroespinal.

Gendron TF, et al. *Poly(GP) proteins are a useful pharmacodynamic marker for *C9ORF72*-associated amyotrophic lateral sclerosis.* Sci Trans Med. 2017. Doi: 10.1126/scitranslmed.aai7866

Un trabajo combina estudios de asociación del genoma completo e información de genes que codifican proteínas que pueden ser utilizadas como dianas de fármacos, para diseñar un chip que permita selección y validación de fármacos para las enfermedades humanas.

Finan C, et al. *The druggable genome and support for target identification and validation in drug development.* Sci Trans Med. 2017. Doi: 10.1126/scitranslmed.aag1166

Aproximaciones frente a la discriminación genética en diferentes países.

Joly Y, et al. *Comparative Approaches to Genetic Discrimination: Chasing Shadows?* Trends Gen. 2017. Doi: 10.1016/j.tig.2017.02.002

Un estudio profundiza en los factores epigenéticos que intervienen en la formación del rostro.

Minoux M, et al. *Gene bivalency at Polycomb domains regulates cranial neural crest positional identity.* Science. 2017. Doi: 10.1126/science.aal2913

Las células inmunitarias de los tejidos envejecidos presentan menos coordinación y muestran mayor variabilidad en la expresión génica lo que contribuye a que el sistema inmunitario se debilite con la edad.

Martínez-Jimenez C, et al. *Aging increases cell-to-cell transcriptional variability upon immune stimulation.* Science. 2017. Doi: 10.1126/science.aah4115

Un estudio revela las diferencias moleculares entre los dos tipos de gliomas con mutaciones en el gen IDH.

Venteicher AS, et al. *Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq.* Science. 2017. Doi: 10.1126/science.aai8478

La deficiencia en el gen *ANGPTL3* asociada a la protección frente a enfermedades cardiovasculares.

Stitzel NO, et al. *ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease.* J Am C Cardio. 2017. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030

Cursos

Advanced Proteomics

Fecha: 19-06-2017/ 23-06-2017

Lugar: Centro de Regulación Genómica (CRG), Barcelona

Organización: CRG Barcelona

Información: <http://www.crg.eu/en/event/coursescrg-advanced-proteomics>

Tissue Engineering Course: From stem cells to organoids

Fecha: 28-07-2017/ 04-08-2017

Lugar: Centro de Regulación Genómica (CRG), Barcelona

Organización: CRG Barcelona

Información: <http://www.crg.eu/en/event/coursescrg-tissue-engineering-course-stem-cells-organoids>

Congresos

Congreso Interdisciplinar en Genética Médica

Fecha: 25-28 abril 2017

Lugar: Madrid

Organización: Asociación Española de Genética Humana, Asociación Española de Diagnóstico prenatal, Sociedad Española de Asesoramiento Genético, Sección de Genética Clínica y Dismorfología AEP, Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica.

Información: <http://www.geneticahumana2017.org/index.php?go=inicio>

NGS'17: Structural Variation and Population Genomics

Fecha: 03-05 Abril 2017

Lugar: Barcelona

Organización: International Society of Computational Biology (ISCB) Center for Genomic Regulation (CRG).

Información: <https://www.iscb.org/ngs2017>

Molecular Chaperones in Cancer

Fecha: 02-04 mayo 2017

Lugar: CNIO, Madrid.

Organización: CNIO

Información: <http://www.cnio.es/eventos/index.asp?ev=1&cev=137>



MÁSTER UNIVERSITARIO OFICIAL

Investigación en Biología Molecular, Celular y Genética



MÁSTER ASOCIADO al Programa de Doctorado en Biomedicina y Biotecnología de la Universitat de València (*Mención de Calidad hacia la Excelencia*)

DIRIGIDO A graduad@s o licenciad@s en Biología, Medicina, Biotecnología, Bioquímica y Ciencias Biomédicas o Farmacia, interesados en iniciar una carrera investigadora.

EVALUADO FAVORABLEMENTE por



30 CRÉDITOS en Módulo teórico/práctico

+

30 CRÉDITOS de Trabajo Final de Máster

(puede realizarse en la Universitat de València o en otros centros de investigación)

32 plazas



e-mail: ibmcg@uv.es
Telfs. +34-9635-43214
+34-9635-43401

+ info: www.uv.es/ibmcg

 @master_ibmcg



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
- Artículos de investigación

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/>.

En consonancia con la política de Acceso Abierto de *Genética Médica News*, la publicación de trabajos en la revista no conlleva ningún coste económico por parte de los autores.

Envío de trabajos

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán utilizando el formulario disponible en: <http://revistageneticamedica.com/publicar/>

Cualquier duda puede plantearse a: redaccion@medigene.es. 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 8.000 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 9 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 25.000 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.

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 simultánea.
- 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 regirse 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.

Revista *Genética Médica* no publicará información que pueda identificar a los pacientes, como nombres, o números de hospital por lo que no deben ser incluidas en descripciones, fotografías o árboles genealógicos, a menos que ésta información sea esencial para el propósito científico y siempre con el correspondiente consentimiento informado específico para su publicación. En ese caso, para preservar la confidencialidad del paciente respecto a la editorial, los autores serán los responsables de guardar el consentimiento informado y proporcionarán a la revista un documento escrito que certifique que han recibido y archivado el consentimiento escrito del paciente o de sus progenitores o tutor si es menor. Además la obtención del consentimiento informado por parte del paciente (o sus padres o tutor) deberá indicarse en el artículo publicado.

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).