

secuencias son usadas por las bacterias para detectar y destruir el ADN viral ante nuevos ataques de virus similares, defendiéndose eficazmente frente a ellos. Conviene recordar que el descubrimiento de estas secuencias, que después ha permitido estudiar en mayor medida la técnica y sus diferentes aplicaciones, fue realizado por el investigador español Francis Mojica al estudiar varias especies de bacterias de las salinas de Santa Pola (Alicante).

En el avance hacia la potencial aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 en la edición genética para el abordaje terapéutico del cáncer y otras enfermedades hereditarias, cabe destacar un estudio llevado a cabo por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) de España y que ha sido recientemente divulgado. Los autores han estudiado concretamente la aplicabilidad de la técnica en líneas celulares y modelos de ratón con sarcoma de Ewing y leucemia mieloide crónica, dos tipos de neoplasias caracterizadas por la presencia de oncogenes de fusión; éstos son resultado de la unión aberrante de fragmentos de ADN que proceden de dos genes diferentes, una alteración que ocurre por azar durante el proceso de división celular y puede conferir una ventaja proliferativa (convierte a las células en tumorales), no estando presentes en las células normales, por lo que constituyen dianas terapéuticas altamente específicas.

Mediante el empleo de vectores genómicos recombinantes de adenovirus y distintos ensayos bioquímicos han conseguido demostrar que la técnica permite eliminar las células tumorales cortando los genes de fusión, concretamente dos cortes en intrones localizados a ambos extremos del gen de fusión; al intentar reparar esas roturas, la célula tumoral unirá los extremos cortados produciendo la eliminación completa del gen de fusión que se localiza en medio y, puesto que ese gen es esencial para su supervivencia, se activa automáticamente su apoptosis.

Aunque subrayan que el paso siguiente es analizar su seguridad y eficacia para conocer si puede ser trasladable a un potencial tratamiento clínico (incluyendo otros tipos de cáncer causados por genes de fusión para los que actualmente no hay terapias eficaces), los autores confirman que es la primera vez que se aplica con éxito CRISPR para la eliminación selectiva de genes de fusión en células tumorales, revelando una mayor eficacia antitumoral que los intentos previos de otros investigadores para modificar –mediante la introducción de una secuencia de ADN– el punto de unión de los genes fusionados. Se abre así una nueva puerta a la esperanza de que esta técnica pueda servir en un futuro para el desarrollo de terapias oncológicas que eliminen específicamente diversos tipos de cánceres en pacientes (sin afectar a células sanas), habida cuenta de que se estima que los genes de fusión se encuentran en hasta un 20% de todos los tumores, entre otros, de próstata, mama, pulmón o cerebrales.

**Martínez-Lage M, Torres-Ruiz R, Puig-Serra P, Moreno-Gaona P, Martín MC, Moya FJ et al.** *In vivo CRISPR/Cas9 targeting of fusion oncogenes for selective elimination of cancer cells.* Nat Commun. 2020; 11(1): 5060. DOI: 10.1038/s41467-020-18875-x.

## ¿TIENE METOPROLOL PROPIEDADES CARDIOPROTECTORAS ÚNICAS?

Las principales guías de práctica clínica recomiendan la administración intravenosa de fármacos betabloqueantes de forma temprana tras el diagnóstico de infarto de miocardio. No obstante, se desconoce si todos los betabloqueantes ejercen un efecto cardioprotector similar. A fin de arrojar luz sobre el asunto, un reciente trabajo *in vivo* ha comparado experimentalmente 3 fármacos ampliamente usados en esa indicación en modelos murinos de isquemia-reperfusión; los animales recibieron bien vehículo (a modo de placebo) o bien uno de los

betabloqueantes metoprolol, atenolol o propranolol a los 35 min tras la isquemia. Además, se evaluó el efecto de los fármacos sobre la infiltración neutrófila en modelos de inflamación exacerbada.

Los resultados ponen de manifiesto que, de los fármacos investigados, solo metoprolol mejoró significativamente la lesión por isquemia (tamaño del infarto del  $18,0 \pm 0,03\%$  para metoprolol vs.  $35,9 \pm 0,03\%$  para el vehículo;  $p < 0,01$ ); atenolol y propranolol no tuvieron ningún efecto sobre el tamaño de la lesión. De igual modo, la infiltración de neutrófilos en los modelos de inflamación exacerbada se atenuó significativamente solo en presencia de metoprolol, con reducciones del 60%, 50% y 70% frente al vehículo en la lesión por isquemia-reperfusión del miocardio, en la peritonitis inducida por tioglicolato y en la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos, respectivamente. Los estudios de migración de neutrófilos *in vivo* e *in vitro* confirmaron la capacidad particular del metoprolol para alterar la dinámica de los neutrófilos.

Todos los efectos citados, que podrían relacionarse con los distintos cambios conformacionales del receptor adrenérgico  $\beta 1$  tras la unión del fármaco (revelado por estudios *in silico*), demuestran que metoprolol presenta unas propiedades disruptivas que limitarían el daño miocárdico al limitar la inflamación posterior y la acción de los neutrófilos, demostrando también que no se trata de un efecto de clase compartido por otros betabloqueantes. De confirmarse en humanos estos hallazgos, es probable que metoprolol pase a ser la opción terapéutica preferente –de entre los betabloqueantes– en pacientes con infarto agudo de miocardio.

**Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, Lalama DV, García-Prieto J, Martínez F et al.** Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. Eur Heart J. 2020; ehaa733. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa733.