

Monodosis

¿PUEDE SER LA PROLONGACIÓN DEL SUEÑO UNA TERAPIA CONTRA EL SOBREPESO?

En trabajos previos se había identificado el acortamiento de la duración del tiempo de sueño como un factor de riesgo frente a la obesidad. En un reciente ensayo clínico, un grupo de investigadores estadounidenses ha pretendido determinar si lo contrario podría tener un efecto beneficioso, esto es, si prolongar el tiempo diario de sueño puede ayudar a reducir ese riesgo en condiciones de vida real en adultos con sobrepeso que, por lo general, acortan sus períodos de descanso.

Para ello, diseñaron un estudio monocéntrico y aleatorizado, que se desarrolló entre 2014 y 2020, y en el que participaron un total de 80 adultos de entre 21 y 40 años (media de edad de 29,8 años, 51% hombres), con un índice de masa corporal entre 25 y 29,9 kg/m² –indicativo de sobrepeso– y una duración de sueño habitual de menos de 6,5 h/día. Tras un periodo de 2 semanas iniciales de sueño “normal”, se les asignó bien al grupo de intervención, en que recibieron consejos individualizados para una mejor higiene del sueño que prolongara el tiempo en la cama hasta 8,5 h, o bien al grupo control, en que mantuvieron su duración habitual de sueño. A todos los participantes, cuyas características demográficas y clínicas basales estaban bien balanceadas entre grupos, se les instruyó para que continuaran con el resto de las actividades rutinarias de su vida normal en casa, sin recomendación específica de ningún tipo de dieta o actividad física. El estudio duró

un total de 4 semanas (2 de ellas con la intervención específica).

El análisis de los datos por intención de tratar reveló que la duración del sueño, medida por la técnica de la actigrafía, se prolongó en aproximadamente 1,2 h de media por noche en el grupo de intervención frente al control ($IC_{95\%}$ 1,0–1,4 h; $p < 0,001$). De modo interesante, esa prolongación del sueño tuvo una correlación inversamente proporcional con la ingesta de energía respecto al estado basal. Así comparativamente con el control, se asoció con una reducción de -270 kcal diarias en el grupo de intervención ($IC_{95\%}$ -393 a -147 kcal/día; $p < 0,001$): en concreto, hubo una reducción de 155 kcal/día respecto al estado basal (vs. aumento de 115 kcal/día en el grupo control). Dado que no se apreciaron cambios sustanciales en el gasto energético total, la intervención evaluada resultó en una reducción de peso global frente al control de aproximadamente una libra –casi medio kg– en solo 2 semanas.

Tales resultados sugieren que, en la vida real, en personas que duermen menos de lo recomendado la sola modificación de los hábitos de descanso nocturno puede ayudar a luchar contra el sobrepeso, emergiendo como una de las medidas no farmacológicas más sencillas y efectivas en la prevención de la obesidad y de los problemas de salud cardiometabólicos que con esta se asocian. No obstante, se requieren estudios más prolongados en el tiempo y con una muestra más amplia de participantes para confirmar y cuantificar mejor ese efecto.

Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Kilkus J, Schoeller DA. Effect of Sleep Extension on

Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022; 182(4): 365–74. DOI: 10.1001/jamaintern-med.2021.8098.

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DE LA ETIOPATOGENIA DE ENFERMEDADES

En las últimas semanas se han divulgado algunas investigaciones interesantes sobre el origen de algunas patologías que merecen una breve reseña, por su potencial interés en la búsqueda futura de nuevos tratamientos.

En primer lugar, se puede aludir a dos grandes estudios genéticos que han sugerido que la esquizofrenia –patología con una heredabilidad de hasta el 80% pero sobre cuya fisiopatología no se conoce demasiado– procede de un fallo en la comunicación en la sinapsis y apuntan a distintos tipos de variaciones genética que pueden influir en el riesgo de diferentes trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo. Por ejemplo, un estudio de tipo meta-análisis sobre el genoma secuenciado de más de 121.000 personas (más de 24.000 de ellos con esquizofrenia) identificó mutaciones disruptoras de proteínas –también llamadas variantes de truncamiento (PTV)– extremadamente raras en 10 genes que aumentan considerablemente el riesgo de un individuo de desarrollar esquizofrenia (una de ellas, incluso 20 veces); entre otros, dos genes codificantes para subunidades de los receptores NMDA y AMPA, que apuntan a la disfunción en el sistema glutamatérgico como hipótesis mecanística en la patogenia

1 Fue la variable primaria del ensayo, medida como la suma del gasto energético total (determinado por la técnica del agua doblemente marcada) y el cambio en los depósitos corporales de energía (los cambios en la composición corporal se midieron por absorciometría de rayos X de doble energía).

de la enfermedad (Shing *et al.*, 2022). Un trabajo similar, complementario y más grande, con una muestra de más de 320.000 personas (casi 77.000 pacientes esquizofrénicos), elevó a 287 el número de regiones del genoma asociadas con el riesgo de esquizofrenia, incluidas las que contienen los genes del primer estudio, y concentradas mayoritariamente en genes que se expresan en neuronas excitatorias e inhibitorias del sistema nervioso central, pero no en otros tejidos (Trubetskoy *et al.*, 2022).

Otro hallazgo interesante ha sido relacionado con el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmune crónica y mayoritariamente femenina sin tratamiento etiológico disponible. Mediante la secuenciación del genoma de una paciente con patología severa de debut temprano (a los 7 años de edad), los investigadores pudieron identificar una variante genética –mutación sinsentido Y264H– de ganancia de función de la proteína TLR7 (*Toll-like receptor 7*), una proteína que participa en la detección del ARN viral, como causa de la enfermedad. Si bien ya había indicios sobre la implicación de esta proteína en la fisiopatología del lupus, se trata de la primera prueba de la relación de causalidad de la activación de TLR7, por la cual esta se une más fácilmente a la guanosina de los ácidos nucleicos. La confirmación procedió de un ensayo en ratones, en los que se introdujo la citada mutación mediante la técnica de edición genética CRISPR, observando que desarrollaban la enfermedad. La potenciación de la señalización mediada por TLR7 altera la supervivencia de células B activadas, provoca la acumulación de células B maduras y de centro germinal y aumenta también la proporción de células Th foliculares y extrafoliculares; además, se vio que la deficiencia de MyD88 –una proteína adaptadora de la señalización de TLR7– revertía parcialmente la autoinmunidad y los fenotipos celulares aberrantes. Aunque es probable que solo una pequeña proporción de los pacientes con lupus tengan hiperactividad de la vía de TLR7, se abre la puerta al desarrollo

de terapias específicas dirigidas al gen TLR7 o a la inhibición de MyD88 (Brown *et al.*, 2022).

Por último, se puede destacar la conclusión de un amplio estudio observacional prospectivo llevado a cabo con datos clínicos de más de 776.000 mujeres reclutadas entre 1996 y 2001 y seguidas durante 14 años: los teléfonos móviles no suponen un aumento del riesgo de cáncer cerebral para el usuario promedio (Schüz *et al.*, 2022). Todas las participantes completaron cuestionarios sobre el uso del teléfono móvil en 2001 y, aproximadamente la mitad, también 2011. Habiéndose registrado una incidencia total de 3.268 tumores cerebrales, la razón de riesgos ajustada de padecer cualquier tipo de tumor cerebral entre usuarias de teléfonos móviles respecto a quienes no los usaban nunca fue de 0,97 (IC_{95%} 0,90-1,04). No se probó una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de ciertos subtipos de tumores (glioma, meningioma, de pituitaria o acústicos), con el uso diario, o con un uso continuado durante al menos 10 años. El informe también concluye que no hay evidencia de que los usuarios intensivos –quienes hablan por teléfono durante 7-10 h a la semana– tengan un mayor riesgo, aunque aún no se puede descartar esa posibilidad y puede ser conveniente aconsejar por precaución un menor uso. Estos resultados han modificado las recomendaciones de la OMS al respecto, pues calificaban el uso de los teléfonos móviles como “posiblemente cancerígeno”, poniendo fin a un largo debate.

- Brown GJ, Cañete PF, Wang H, Medhavy A, Bones J, Roco JA *et al.*** TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature*. 2022 Apr 27. DOI: 10.1038/s41586-022-04642-z. Epub ahead of print. PMID: 35477763.
Schüz J, Pirie K, Reeves GK, Floud S, Beral V. Cellular Telephone Use and the Risk of Brain Tumors: Update of the UK Million Women Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022; djac042. DOI: 10.1093/jnci/djac042.
Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD *et al.* Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*. 2022; 604(7906): 509-16. DOI: 10.1038/s41586-022-04556-w.

Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulos G, Awasthi S, Bigdely TB *et al.* Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022; 604(7906): 502-8. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5.

ATACAR A LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COMO TERAPIA ANTINEOPLÁSICA FUTURA

Pese a que apenas ha completado la fase pre-clínica de la investigación, la idea terapéutica que subyace tras el fármaco experimental llamado MCLA-158 es novedosa y muy prometedora: atacar a las células madre del cáncer como complemento de la terapia anticancerígena específica. Se trata del primer anticuerpo biespecífico que se dirige selectivamente frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y frente a LGR5 (del inglés, leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5), una proteína que define a las células madre del cáncer de colon y recto y contribuye a que tengan la capacidad de regenerar tumores que parecían haberse erradicado con tratamientos previos.

En lugar de hacer un diseño racional del anticuerpo, los autores investigaron más de 500 anticuerpos distintos en organoides de tumores colorrectales, que son estructuras derivadas de pacientes creadas a semejanza de los órganos humanos que simulan la arquitectura tumoral, contienen células madre del cáncer y sirven de base para el desarrollo de una medicina personalizada; entre todos los candidatos, MCLA-158 se reveló como el más interesante, con eficacia significativa frente a más de la mitad (52%) de los organoides evaluados, y superior a cetuximab (fármaco de referencia en el tratamiento de tumores colorrectales metastásicos, salvo en aquellos con mutaciones en genes de la familia RAS). Se demostró su capacidad de desencadenar la degradación del EGFR en células que expresan LGR5.

En el estudio también han empleado modelos murinos que tenían implan-