

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, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli 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-

tados tumores humanos, en concreto de tipo colorrectal con mutaciones en el gen KRAS y otros cánceres de origen epitelial (esófago, estómago y cabeza y cuellos), frente a los cuales el fármaco ha probado la capacidad de inhibir el crecimiento y bloquear la iniciación de metástasis en más de la mitad de los casos.

Por tanto, la inhibición de LGR5 emerge como una estrategia terapéutica disruptiva, que puede aumentar la eficacia de los tratamientos convencionales y reducir el riesgo de metástasis, *a priori* sin dañar a las células sanas. Ante esos resultados pre-clínicos, ya se ha iniciado la investigación en humanos que confirmará o refutará su validez clínica. Si bien la estrate-

gia iba inicialmente dirigida a tumores colorrectales metastásicos, se está estudiando también frente a otros tipos de cánceres sólidos que tienen células madre de similares características. Los primeros datos divulgados por la compañía desarrolladora del fármaco apuntan a que el fármaco ha reducido el tamaño de los tumores en 7 pacientes con cánceres de cabeza y cuello metastásico (con desaparición completa del tumor en un paciente).

Herpers B, Eppink B, James MI, Cortina C, Cañellas-Socias A, Boj SF *et al.* Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors. *Nat Cancer*. 2022; 3(4): 418-36. DOI: 10.1038/s43018-022-00359-0.



Encuesta sobre Rinitis vs Sinusitis

Con la colaboración de:

REIG  JOFRE

¡Participa!

entra en **Farmacéuticos.com** y **déjanos tu experiencia.**

Con esta breve encuesta se pretende conocer los síntomas más frecuentes, así como la frecuencia de aparición y la estacionalidad (alergia primaveral), si se utilizan medicamentos para tratar sus síntomas así como si existen criterios de derivación al médico por dichas patologías.

Accede directamente
desde aquí

