

A la vista de los prometedores resultados preclínicos, los investigadores han evaluado en un pequeño estudio clínico con un grupo de siete pacientes adultos con síndrome de Down la respuesta a una terapia basada en una descarga pulsátil de GnRH; para ello analizaron variables relativas a la capacidad del olfato, la cognición y la estructura y función cerebral. El resultado tras seis meses de tratamiento fue una mejora significativa en las habilidades cognitivas estudiadas, que sugiere que la GnRH podría jugar un papel importante en la maduración cerebral y en el desarrollo de las funciones superiores, como el razonamiento, el aprendizaje y la memoria.

Se trata de un estudio con una muestra muy reducida y en la que sólo se incluyó a pacientes varones, porque la administración de GnRH en mujeres presenta mayores complejidades por la alteración del ciclo menstrual y de la fertilidad. A pesar de tales limitaciones, los indicios de beneficio clínico y el buen perfil de seguridad mostrado por el tratamiento permiten abrir la vía a nuevas investigaciones más amplias y robustas con las que se pueda confirmar su potencial terapéutico en pacientes de síndrome de Down.

**Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I, Rovera R, Pignat JM et al.** GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. *Science*. 2022; 377(6610): eabq4515. DOI: 10.1126/science.abq4515.

## LOS AGONISTAS DEL GLP-1R, CANDIDATOS A TRATAMIENTO DE LA POLIMIOSITIS

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R), como la liraglutida o la semaglutida, se utilizan desde hace años para el tratamiento de la diabetes. Más recientemente, se ha aprobado también el uso de algunos de estos fármacos para el tratamiento de la obesidad, puesto que su administración parece reducir la sensación de hambre y, en consecuencia, el peso del paciente.

De manera interesante, un reciente estudio ha planteado su posible uso en una enfermedad muscular: la polimiositis. Se trata de una miopatía inflamatoria que provoca una debilidad crónica y una pérdida de masa a nivel muscular, lo cual conlleva un deterioro severo de la calidad de vida. Su causa exacta no se conoce, pero se sabe que los linfocitos T CD8+ citotóxicos juegan un papel importante en la inducción de la muerte de las células musculares, un proceso conocido como necroptosis. El principal tratamiento hasta la fecha consiste en la administración de glucocorticoides, que reducen la inflamación y también presentan un efecto inmunosupresor, reduciendo el daño muscular provocado por los linfocitos. Pero su uso a largo plazo presenta numerosos efectos secundarios, entre los que se encuentra la pérdida del tono muscular, por lo que en muchos casos incluso resultan contraproducentes.

Aprovechando el conocimiento creciente sobre los efectos pleiotrópicos de los agonistas del GLP-1R, entre los que se incluyen los antiinflamatorios, la inhibición de la muerte celular y la supresión de la pérdida de masa muscular, los autores plantearon un estudio preclínico utilizando muestras musculares de 12 pacientes de polimiositis y de dermatomiositis, así como un modelo animal –murino– de la enfermedad. En ambos casos se evaluó la eficacia del compuesto experimental PF1801, un agonista del GLP-1R, en monoterapia o en combinación con prednisolona. Entre sus principales hallazgos, se comprobó que el receptor de GLP-1 se expresaba en los músculos inflamados por la polimiositis y, tras la administración de PF1801 tanto en monoterapia como en combinación, se observó una supresión de la debilidad muscular en el modelo murino, con disminución del diámetro de las fibras musculares (indicativo de una reducción de la inflamación) y una recuperación del tono muscular, así como una reducción *in vitro* de mediadores de la inflamación como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 y una disminución de la necroptosis mediante la activación de una

proteína cinasa de AMP y la inhibición de PGAM5, una proteína mitocondrial relacionada con la necroptosis de las fibras musculares.

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio preclínico, es todavía pronto para especular sobre la eficacia de los agonistas del GLP-1R en la polimiositis, pero dada la escasez de tratamientos para esta enfermedad y el buen perfil de seguridad con que cuentan estos fármacos, ampliamente conocido por sus años de uso en el tratamiento de la diabetes, los resultados comentados pueden suponer un acicate para continuar apostando por esta línea de investigación.

**Kamiya M, Mizoguchi F, Yasuda S.** Amelioration of inflammatory myopathies by glucagon-like peptide-1 receptor agonist via suppressing muscle fibre necroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(4): 2118-31. DOI: 10.1002/jcsm.13025.

## SE CONFIRMA LA ASOCIACIÓN ENTRE VIDA SEDENTARIA CON ESCASA ACTIVIDAD COGNITIVA Y RIESGO DE DEMENCIA

La relación entre la actividad física y la salud está bien descrita en la literatura científica desde hace décadas. También, más concretamente, se ha relacionado el nivel de actividad física con el deterioro cognitivo y con la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer. Ahora, un estudio que ha evaluado durante más de 11 años a casi 150.000 adultos mayores de 60 años ha encontrado que, al margen de la actividad física, existe una asociación entre el tiempo destinado a actividades sedentarias de escasa exigencia cognitiva, como ver la televisión, y un riesgo incrementado de demencia.

En este estudio participaron adultos no diagnosticados de demencia que a través de un cuestionario informaban de su actividad diaria, incluyendo el tiempo que pasaban sentados viendo la televisión o utilizando el ordenador.