

Para testarla han empleado un modelo de monos Rhesus macho (n= 4), en los que han infundido –directamente en el área tegmental ventral– una terapia génica basada en un vector de virus adenoasociado de serotipo 2 que contiene en su interior material genético codificante para el *factor neurotrófico derivado de células gliales* humano (AAV2-hGDNF), un factor de crecimiento que mejora la función de las neuronas dopaminérgicas. Otros monos (n= 4) no recibieron esta terapia, sino un vehículo inocuo para conformar el grupo control. En los dos grupos se había inducido previamente un trastorno de alcoholismo por consumo crónico etanol diluido en agua.

Sus resultados, aunque limitados a un modelo animal y por ende no extrapolables a humanos, revelan que la expresión intracerebral de GDNF es capaz de eliminar la recaída al trastorno conductual de consumo de alcohol durante un periodo de 12 meses en que los monos que recibieron la terapia génica y fueron expuestos posteriormente a situaciones “desafiantes” de reintroducción de alcohol y de abstinencia: estos redujeron el consumo de alcohol en un 90% en comparación con el grupo control y durante en el periodo de estudio solo eligieron agua como bebida. Tal cambio comportamental se reveló asociado a una modulación neurofisiológica de elevación de la señalización por dopamina en el *núcleo accumbens* y los circuitos límbicos, que contrarresta el déficit asociado al consumo crónico de alcohol.

Pese a que se trata de una fase preclínica de la investigación con un candidato experimental, el conocimiento cada vez más creciente sobre el uso de este tipo de terapias génicas con vectores virales en humanos puede favorecer el avance por las fases clínicas. No obstante, el precio que suelen tener estas terapias, así como

la necesaria cirugía para administrar el fármaco a nivel intracerebral pueden limitar notablemente su potencial aplicabilidad en humanos. Estamos ante un enfoque que *a priori* también tiene interés en el abordaje de trastornos por abuso de otras sustancias, si bien la potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica puede ser perjudicial para otros comportamientos, por lo que se requiere aún una investigación más profunda.

Ford MM, George BE, Van Laar VS, Holleran KM, Naidoo J, Hadaczek P et al. GDNF gene therapy for alcohol use disorder in male non-human primates. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2030-40. DOI: 10.1038/s41591-023-02463-9.

¿HACIA UNA PASTILLA PARA FRENAR EL ENVEJECIMIENTO?

La biología molecular ha demostrado consistentemente que, en las células eucariotas, una característica distintiva del envejecimiento es la pérdida de información epigenética, esto es, cambios en el ADN celular sin que se modifique la propia secuencia genética (o lo que es lo mismo, la afectación por factores externos –como dieta, estrés o actividad física, entre otros– de la expresión de los genes).

En la eterna búsqueda de la ciencia de encontrar remedios para frenar o retrasar el envejecimiento, un grupo internacional de investigadores probó que la inducción ectópica de los factores de Yamanaka¹ OCT4, SOX2 y KLF4 (OSK) en mamíferos puede restaurar los patrones de metilación del ADN juvenil, los perfiles de transcripción y la función del tejido, sin borrar la identidad celular, en un proceso que requiere una desmetilación activa del ADN.

La novedad de una reciente investigación radica en que, con el objetivo de identificar posibles moléculas que

puedan revertir el envejecimiento sin alterar el genoma, realizaron ensayos celulares de alto rendimiento –en diversos tejidos y órganos, como el nervio óptico, el cerebro, los riñones y los músculos– en los que se consiguió distinguir las células jóvenes de las viejas y senescentes; entre otros, estudios de relojes de envejecimiento basados en la transcripción y una compartimentación nucleocitoplasmática en tiempo real.

Los autores fueron capaces de identificar seis cócteles químicos que, en menos de una semana y sin comprometer la identidad celular, son capaces de restaurar *in vivo* (modelo murino) un perfil juvenil de transcripción de todo el genoma y una edad transcriptómica inversa. En las mezclas de sustancias estudiadas se incluyeron compuestos experimentales pero también otras moléculas autorizadas para su uso en humanos, como es el caso del ácido valproico o la tranilcipromina. Incluso se han divulgado noticias posteriores que apuntan a que por esta vía han conseguido mejorar –regenerar– la visión tanto de ratones como de monos.

Este tipo de descubrimientos –en la línea de que el rejuvenecimiento celular se puede alcanzar no solo por técnicas genéticas sino también por métodos químicos– allanan el camino hacia una medicina regenerativa rodeada de intensos debates bioéticos, pero que se postula como un potencial abordaje de muchas enfermedades relacionadas con la edad y para la recuperación de lesiones. De nuevo, se vislumbran numerosas limitaciones: entre otras, el hecho de que la reversión del envejecimiento celular debe realizarse sin provocar su crecimiento desordenado, lo cual podría convertirlas en cancerosas.

Yang JH, Petty CA, Dixon-McDougall T, Lopez MV, Tyshkovskiy A, Maybury-Lewis S et al. Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging (Albany NY).* 2023; 15(13): 5966-89. DOI: 10.18632/aging.204896.

1 Los *factores de Yamanaka* son un conjunto de factores de transcripción que juegan un papel vital en la creación de células madre pluripotentes inducidas (células que tienen la capacidad de diferenciarse a cualquier célula en nuestro organismo). Toman el nombre del científico japonés que los identificó por primera vez, Shinya Yamanaka, premio Nobel de medicina en 2012 por sus estudios en el campo de las células madre.