



Estrechando el cerco a la fatiga crónica

- Un equipo científico de la Universidad de Oviedo, en colaboración con el NIH de Washington, halla un nuevo mecanismo molecular que explica el desarrollo de esta enfermedad en personas tratadas con radioterapia
- Los estudios sugieren que el mecanismo de marcaje del gen mGluR5 juega un rol importante en el proceso y permitiría entender las diferencias observadas en pacientes en la respuesta inmunitaria a la radiación, abriendo la puerta a una nueva opción terapéutica

Oviedo/Uviéu, 10 de agosto de 2018. El Grupo de Problemas Inversos, Optimización y Aprendizaje Automático de la Universidad de Oviedo, dirigido por el catedrático Juan Luis Fernández-Martínez, en colaboración con el grupo de estudio de la fatiga crónica del National Institute of Health (Washington), que dirige el profesor Leorey Saligan, ha descrito un nuevo mecanismo que explica el desarrollo de la fatiga crónica en personas enfermas de cáncer tratadas con radioterapia, tal y como recoge un artículo que ha visto la luz en la revista *Nature-Translational Psychiatry*. Se calcula que la fatiga crónica afecta al 80% de las y los pacientes de cáncer. Este síndrome suele persistir durante mucho tiempo después del tratamiento y afecta negativamente a la vida de las personas.

Como en casos anteriores, los resultados obtenidos provienen de una modelización robusta del "little-big data" biomédico. Los datos siempre son escasos y costosos, y el número de genes diana siempre es mucho más elevado debido a este alto grado de indeterminación. En este caso, se realizó la extracción del ARN de 36 hombres con una media de edad de 66 años y diferentes razas (blancos, asiáticos, afroamericanos e hispanos), doce de los cuales exhibían fatiga en alto grado después de un año de administración de la radioterapia. A partir del ARN se realizó un análisis de expresión genética lo que dio lugar a un conjunto de datos altamente dimensional (alrededor de 600.000 medidas por paciente).

"La detección de los genes desregulados no es sencilla", explica el profesor Fernández-Martínez. "Es igual que si te piden determinar 100 números diferentes sabiendo su suma. El problema admite una multiplicidad de soluciones, es decir, como intentar abrir una caja fuerte con múltiples combinaciones. Los experimentos genéticos son cada vez más complejos, mientras que el número de datos no se incrementa, porque medir cuesta", señala. Una tesis doctoral defendida por Enrique de Andrés Galiana en la Universidad de Oviedo demostró la importancia de los algoritmos desarrollados para este trabajo.



Los métodos de diagnóstico genético no han llegado aún a la mayoría de los hospitales de España, y su coste sigue siendo alto. De ahí la importancia de la iniciativa del Grupo de problemas Inversos, encabezado por el catedrático Fernández-Martínez, que consiste en diseñar metodologías robustas para muestrear las vías genéticas defectivas en cualquier síndrome o patología, lo que podría provocar un avance de la medicina traslacional no conocido hasta ahora. Se trata de caracterizar las vías genéticas afectadas más que los genes individuales que las representan. De esta manera se entiende su función.

"En este caso, además, nos dimos cuenta de que trabajar con datos brutos, que procedían directamente de la máquina, tenía sus ventajas. Modelizar es un arte y se deben evitar manipulaciones que introduzcan sesgos, aunque su objetivo inicial fuese precisamente lo contrario", señala Fernández-Martínez.

Los análisis mostraron que la vía genética alterada más importante era la de señalización de receptores de Glutamato. Estos resultados fueron confirmados mediante experimentos de laboratorio con modelos in vitro de linfocitos T. Los resultados obtenidos muestran que los niveles de la proteína mGluR5 aumentaron debido a la radiación, y los pacientes con un nivel de dicha proteína elevado antes de administrar la radioterapia fueron aquellos que desarrollaron la fatiga crónica en alto grado. El mecanismo de acción parece estar relacionado con la activación de los linfocitos T y de citoquinas inflamatorias cuyo papel es fundamental en la respuesta inmune. El glutamato es un neurotransmisor del sistema nervioso central cuyo papel es fundamental en la regulación de la respuesta inmune. La modulación de la proteína mGluR5 sería una nueva opción terapéutica para el tratamiento de las y los pacientes.

Para el profesor Fernández-Martínez, "lo interesante es poder recorrer el camino que va desde el paciente hasta el experimento en laboratorio y su posterior traslación a la cura y/o al medicamento, gracias a la guía proporcionada por algoritmos matemáticos de inteligencia artificial". Se trata de aportar nuevas hipótesis en cuanto a nuevas dianas terapéuticas, acortando los tiempos de investigación. También es posible segmentar a las y los pacientes en función de su respuesta y optimizar los tratamientos. "Es importante que esto se haga en la práctica médica. Para ello se necesita creer en el poder de la genética y del big-data biomédico, convenientemente minado, en la resolución de enfermedades", indica. De esto trata el proyecto Finisterrae, que lidera su grupo de investigación, y que versa de la resolución efectiva de importantes enfermedades neurodegenerativas, raras y cáncer.

mGluR5 mediates post-radiotherapy fatigue development in cancer patients

Li Rebekah Feng, Juan Luis Fernández-Martínez, Kristien J.M. Zaal, Enrique J deAndrés-Galiana, Brian S. Wolff, Leorey N. Saligan. *Translational Psychiatry* (2018)8: 110 DOI 10.1038/s41398-018-0161-3