



## Nuevas dianas terapéuticas contra el Parkinson

- Un equipo de investigación de la Universidad de Oviedo logra caracterizar las vías genéticas alteradas en pacientes con esta enfermedad, a partir de ARN de diferentes zonas del cerebro de 114 personas

**Oviedo/Uviéu, 22 de febrero de 2019.** El Grupo de Problemas Inversos, Optimización y Aprendizaje Automático de la Universidad de Oviedo lleva años investigando las enfermedades neurodegenerativas, para intentar comprender los mecanismos genéticos implicados en su desarrollo y aportar nuevas hipótesis de trabajo. En un reciente estudio, realizado en colaboración con el servicio de neurología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), y que ha visto luz en la revista *Journal of Medical Informatics and Decision Making*, el personal investigador de dicho grupo ha conseguido caracterizar de modo robusto las vías genéticas alteradas en personas enfermas de Parkinson. Para ello se han analizado datos genéticos de 114 cerebros congelados (59 de individuos sanos y 55 de individuos enfermos de Parkinson) del Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders (UCL Institute of Neurology, Londres), obteniendo ácido ribonucleico (ARN) de diferentes zonas del cerebro.

En este estudio se han desarrollado varios modelos matemáticos, basados en técnicas de inteligencia artificial del Grupo de Problemas Inversos, para realizar el muestreo robusto de las vías genéticas alteradas por la enfermedad, dado que este tipo de problemas poseen un alto grado de indeterminación. Esto supone, en palabras de Juan Luis Fernández-Martínez, catedrático de la Universidad de Oviedo, que “existen múltiples combinaciones de genes que podrían explicar el desarrollo de la enfermedad, y nuestro objetivo es privilegiar la invariancia biológica, es decir, los genes y vías genéticas cuya implicación en el desarrollo de la enfermedad no dependa del algoritmo utilizado para estudiarla”.

El equipo investigador ha conseguido caracterizar una serie de genes novedosos, nuevas dianas terapéuticas y métodos sencillos de diagnóstico precoz. Se consiguió predecir a las y los enfermos de Parkinson con un 89% de exactitud, utilizando una firma genética que contiene solo tres genes: GRHL1, SBDS y RPS4Y1. En primer lugar, GRHL1 regula el metabolismo de lípidos y está relacionado con la progresión y metástasis del cáncer colorrectal. Por su parte, SBDS regula mecanismos de estrés y daño celular, mientras que RPS4Y1 hace lo propio con mecanismos de replicación viral. Este gen y



otros que también son importantes (JARID1D) también están ligados al desarrollo del Alzheimer.

Las vías genéticas más importantes tienen que ver con mecanismos de resistencia a la insulina, factores de transcripción FOXA1/FOXA2 que sirven para mantener las vías dopaminérgicas neuronales, vías relacionadas con el comportamiento celular en condiciones de hipoxia (HIF-1), y la vía de señalización P53 que es bien conocida en cáncer. Además aparecen vías relacionadas con la respuesta inmune y las infecciones virales. La mayor parte de los genes analizados nunca habían sido relacionados con el Parkinson. Estos resultados proporcionan nuevas dianas terapéuticas, como la vía de señalización de la insulina o los factores de transcripción FOXA1/2.

Por otra parte, este estudio conecta el Parkinson, a través de ciertos mecanismos, con el Alzheimer y con diferentes tipos de cáncer (colon, colorrectal y próstata). “Es de esperar que estos hallazgos sean confirmados clínicamente y den lugar al diseño de nuevas terapias”, afirma el profesor Fernández-Martínez. De hecho, en esta investigación han surgido fármacos como la Zebularina, Acnu (nimustina) o Acipimox, cuyo efecto debería ser estudiado más detalladamente en modelos preclínicos. Como explica el catedrático, “este tipo de técnicas provenientes de la inteligencia artificial son necesarias para optimizar el diseño de fármacos”.

Las enfermedades neurodegenerativas están consideradas como uno de los grandes problemas de salud del siglo XXI. A nivel mundial, solo el Parkinson afecta actualmente a entre 7 y 10 millones de personas, más a los hombres que a las mujeres (60%-40%). En España se estima que afecta a unas 120.000-150.000 personas, y se prevé que esta cifra se duplicará en menos de 20 años. Esta enfermedad fue descrita en 1817 por el neurólogo James Parkinson. Se calcula que el coste anual en Estados Unidos para tratar esta enfermedad (que afecta a un millón de estadounidenses) asciende a 25.000 millones de dólares anuales: 2.500 dólares por persona enferma y año.

Más información

<https://openaccesspub.org/article/960/jmid-18-2529.pdf>