



Un equipo científico de la Universidad de Oviedo aplica el “little-big data” biomédico a la investigación de la leucemia linfocítica crónica y del cáncer de mama

- El personal investigador ha logrado interpretar una nueva mutación en pacientes con dicha leucemia y predecir los efectos secundarios en el tratamiento del cáncer de mama, principalmente en mujeres postmenopáusicas
- Los estudios se han desarrollado mediante algoritmos de modelización matemática e inteligencia artificial, reduciendo drásticamente la complejidad de los datos genómicos

Oviedo/Uviéu, 5 de diciembre de 2017. El grupo de Problemas Inversos, Optimización y Aprendizaje Automático de la Universidad de Oviedo, dirigido por el profesor Juan Luis Fernández-Martínez, y en el que participan el profesor Enrique J. de Andrés Galiana y la profesora Ana Cernea, ha logrado dos nuevos avances para la oncología basados en la modelización robusta del “little-big data” biomédico, mediante la predicción matemática por medio de algoritmos. El personal investigador ha realizado la interpretación de una nueva mutación en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), y ha establecido las bases predictivas de los efectos secundarios de las pacientes con cáncer de mama.

La mutación localizada en leucemia linfocítica crónica, la más común en los países occidentales, es la del gen NOP16, que se predijo con una exactitud del 100%, utilizando una firma genética compuesta por 26 genes. La modelización matemática permite determinar el efecto de la mutación de un gen en el ADN (en este caso NOP16) y analizar cuáles son los genes afectados a nivel de la transcripción genética. Se trata de establecer una relación entre la causa (mutación) y su efecto en el progreso de la enfermedad. De esta forma se logró ver qué vías se ven afectadas por dicha mutación, indicando la importancia de diferentes mecanismos de señalización conocidos en el estudio del cáncer, así como en la respuesta del sistema inmunitario. En el caso de la leucemia se han detectado un gran número de mutaciones y aberraciones genéticas, por lo que el estudio de los mecanismos comunes de acción es de vital importancia.

“Si eres capaz de predecir algo quiere decir que conoces sus causas, no hay coincidencias fortuitas”, señala Fernández-Martínez, “y por eso lo que hacemos es valernos de la modelización matemática para ver cuáles son las vías genéticas alteradas.



Se trata de algoritmos que hemos diseñado en Oviedo y que son muy robustos al efecto del ruido en los datos genéticos”. En la investigación se han estudiado las mutaciones individualmente y se ha buscado la intersección, es decir, los genes que están afectados por todas ellas a la vez.

De esta forma, el grupo de investigación de la Universidad de Oviedo puso en relación dicha mutación del gen NOP16 con otras tres que se presentó a comienzos de 2017, las de los genes NOTCH1 y SF3B1, y la de los genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgHV). En la mutación NOP16 hay dos genes afectados que ya estaban presentes en las anteriores mutaciones: IGHG1 y RGS13. El primero de ellos ya era conocido en la leucemia linfocítica crónica y está relacionado con procesos de fagocitosis y defensa contra las enfermedades infecciosas, mientras que el segundo posee importancia en diversos procesos de señalización celular. Esta nueva investigación confirma los resultados anteriores y focaliza el interés en estos dos genes y en las vías genéticas alteradas por esta mutación. “Ninguna mutación explica por separado la heterogeneidad genómica observada en la leucemia”, señala Fernández-Martínez.

La investigación concluye además que existe una mayor similitud entre las mutaciones NOP16 y NOTCH1, cuyos mecanismos de acción están relacionados con respuesta inmunológica, y las mutaciones SF3B1 y IgHV (inmunoglobulinas), cuyos mecanismos de acción están más bien relacionados con mecanismos de crecimiento celular y proliferación. Además, las conclusiones conectan la leucemia linfocítica crónica con los mecanismos proliferativos observados en otro tipo de cánceres sólidos. Este análisis proseguirá con el estudio de otras mutaciones y aberraciones genéticas. Estas modelizaciones están siendo utilizadas para el diseño de nuevos tratamientos de inmuno-terapia.

Efectos secundarios en tratamiento del cáncer de mama

En la segunda investigación, realizada en colaboración con equipos de las Universidades de Ohio y de Harvard, se predijeron los efectos secundarios de pacientes de cáncer de mama tratados con inhibidores de la enzima aromatasa. Estos tratamientos bloquean dicha enzima haciendo que exista una menor cantidad de estrógeno disponible para estimular la multiplicación de las células de cáncer de mama. Se trataba de entender por qué algunas de las mujeres tratadas desarrollan dolores articulares (artralgias). Para ello, se utilizaron los SNPs (polimorfismo de un solo nucleótido), que es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base de una secuencia del genoma.

El algoritmo desarrollado por la Universidad de Oviedo analizó el poder predictor de más de 650.000 SNPs e identificó un conjunto de 70 SNPs con un poder predictor del



76%, lo cual es remarcable dado que existen varios millones de bases que podrían ser utilizados en dicho análisis. Este estudio permitió entender cuáles son los mecanismos genéticos involucrados, y se extenderá en un futuro próximo a un conjunto de datos más completo con millones de SNPs monitorizados, y a otras patologías y sus efectos secundarios. Es la primera vez que se ha relacionado el desarrollo de artralgiás en mujeres tratadas con inhibidores de aromatasa con un conjunto específico de SNPs/genes y vías genéticas. Este hallazgo abre la puerta a una futura búsqueda de soluciones para evitar este efecto secundario indeseado.

“Obviamente este es un primer paso, y los resultados que han surgido de estas modelizaciones matemáticas tendrán que ser confirmados mediante otros análisis clínicos complementarios”, afirma el profesor Fernández-Martínez. El investigador espera “que nuestras investigaciones sirvan para proporcionar hipótesis en la búsqueda de nuevos fármacos y dianas terapéuticas. Actualmente hemos finalizado varias investigaciones sobre el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, Fibromialgia, Miosotís o Cáncer de Mama, que están en revisión, y que muestran que la búsqueda de soluciones pasa por una modelización robusta del big-data biomédico, es decir, médicos y tecnólogos trabajando juntos”. Esta es la visión del proyecto FINISTERRAE, que versa sobre el uso efectivo de la genómica y de datos clínicos para el diseño de sistemas inteligentes en medicina personalizada.

Datos de los artículos

The Effect of NOP16 Mutation in Chronic Lymphocytic Leukemia

Fernández-Martínez JL, DeAndrés-Galiana EJ and Cernea A

Journal of Molecular and Genetic Medicine

Genomic risk prediction of aromatase inhibitor-related arthralgia in patients with breast cancer using a novel machine-learning algorithm

Raquel E. Reinbolt, Stephen Sonis, Cynthia D. Timmers, Juan Luis Fernández-Martínez, Ana Cernea, Enrique J. de Andrés-Galiana, Sepehr Hashemi, Karin Miller¹, Robert Pilarski¹ & Maryam B. Lustberg.

Cancer Medicine. DOI: 10.1002/cam4.1256