

¿Una "trampa metabólica" para el síndrome de fatiga crónica (EM / SFC)?

por [Cort Johnson](#) | 3 de abril de 2018 | [Mitocondrias](#) , [investigación](#) | [4 comentarios](#)

URL: <https://www.healthrising.org/blog/2018/04/03/a-metabolic-trap-for-chronic-fatigue-syndrome-me-cfs/>

El recién llegado

[Phair llegó a esta enfermedad](#) como muchos otros lo [hicieron](#) : conocía a alguien (un vecino) que la tenía. Cuando un artículo sobre EM / SFC de Tracie White apareció en la revista Stanford Alumni en 2016, se puso en contacto con Laurel Crosby en el laboratorio Stanford de Ron Davis y se ha ofrecido como voluntario desde entonces. Señaló que, "Sin esa historia, yo no estaría aquí".



Phair se involucró en el trabajo de Ron Davis después de leer sobre esto en el magazine de Stanford Alumni

Sin esa historia, no estaríamos hablando de una nueva hipótesis para el síndrome de fatiga crónica (EM / SFC), que podría estarlo, estamos muy lejos de demostrar esto, pero que podría, si es correcto, ofrecer una solución económica, simple y rápida para EM / SFC.

Ese es el poder de compartir. Mientras más compartamos, mientras más hablemos sobre EM / SFC, tendremos más posibilidades de encontrar a la persona que produzca el avance que transforme esta enfermedad. ¿Quién sabe? Podría ser Robert Phair ...

Datos extraños

Robert Phair había tropezado con algo que le molestaba. Fue un resultado metabólico en el estudio del paciente con EM / SFC grave que simplemente no tenía sentido para él. Muchos de nosotros probablemente seguiríamos con lo que entendimos, pero la desconexión realmente molestó a Phair.

Como explicó más tarde Ron Davis, a menudo los extravagantes resultados intrigan a los buenos científicos. Están más interesados en lo que no saben que en lo que hacen. Cuando algo no se ajusta a sus concepciones, les molesta muchísimo. Se sienten obligados a resolverlo.

La saga del agujero de ozono demuestra cómo ignorar los datos anómalos puede tener consecuencias graves. Los investigadores de la atmósfera habían estado obteniendo y eliminando datos raros de la atmósfera superior en sus modelos durante años. Debido a que no se ajustaba a sus concepciones, simplemente asumieron que era un valor atípico y lo eliminaron. Hacerlo durante mucho más tiempo, se dieron cuenta más tarde, podría haber tenido enormes consecuencias: los datos en realidad indicaban que se estaba formando un agujero en la capa de ozono.

Cuando Phair rebuscó en sus datos extraños, terminó abriendo un mundo nuevo para él, y quizás también para nosotros.

Cuando Phair dirigió su atención a algunos datos anómalos, se reveló una "trampa metabólica"

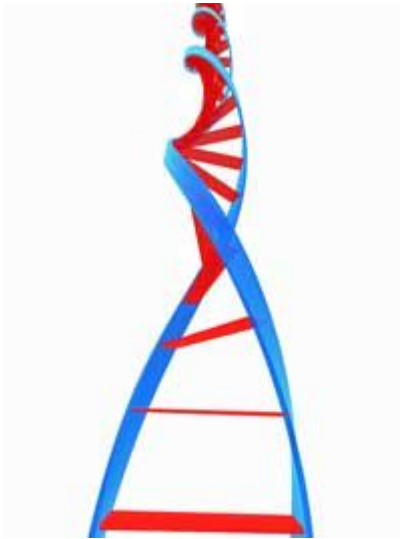


En cierto modo, no sorprendió que Phair cavara de la manera en que lo hizo: encontrar respuestas a preguntas biológicas complejas es lo que hace para ganarse la vida. Phair es un ingeniero y biólogo que hizo una carrera al comprender el funcionamiento de sistemas complejos. La compañía de Phair, [Bioinformática Integrativa](#), utiliza un proceso llamado **modelado cinético mecánico**, que permite a los investigadores probar hipótesis complejas contra datos biomédicos experimentales. Las descripciones matemáticas de los sistemas que crea el [modelado cinético](#) permiten a los investigadores evaluar la dinámica de esos sistemas; es decir, para describir cómo funcionan y cómo se pueden cambiar.

Surge una "trampa metabólica"

A medida que Phair profundizaba en las posibles causas de los datos extraños, una "trampa metabólica" - una especie de sumidero biológico - se abrió ante sus ojos. Una vez que comenzó el proceso, que involucraba la oxidación de aminoácidos, no vio ninguna manera para que un paciente con EM / SFC salga de él sin ayuda externa (por ejemplo, un tratamiento). Mirando más allá, él y Davis se dieron cuenta de que podría explicar algunos síntomas fundamentales en EM / SFC.

Desde entonces, ha estado creando simulaciones de modelos para probar su hipótesis. Hasta ahora, ha creado modelos cinéticos de los sistemas metabólicos centrales en el cuerpo (cadena de transporte de electrones mitocondrial, ciclo de TCA, betaoxidación de ácidos grasos, oxidación de aminoácidos, glicólisis y vía de la pentosa fosfato, síntesis y degradación de purinas y síntesis de NAD).



Las variantes génicas que inhiben el funcionamiento de la enzima han aparecido en ME / CFS

Utilizando los datos genómicos de Davis del [Proyecto de datos grandes](#) de [Severely III](#), de la Open Medicine Foundation, Phair ha examinado los exones (la parte del ADN que realmente codifica las proteínas) de más de 100 genes implicados en la producción de energía. Primero, apareció una variante comúnmente encontrada en la población general, pero que se encontraba más comúnmente en EM / SFC. Profundizando en los genes que codifican la síntesis de NAD a partir del triptófano, se encontraron dos variantes más del gen.

Le pregunté a Phair si había terminado las pruebas genéticas, la respuesta estaba lejos de eso!

- No. La mayoría de los investigadores de CFS se centran en SNV raros. Para mí, es solo cuestión de lógica que los factores genéticos predisponentes para EM / SFC deben ser comunes, no raros, en la población. De lo contrario, no puede explicar las muchas epidemias bien conocidas de CFS como Incline Village y Lyndonville. ¡La desventaja de esta lógica es que las mutaciones *comunes* son *comunes*! Entonces, todavía tenemos muchos miles para examinar. Afortunadamente, tenemos colegas en Stanford y en Harvard que son excelentes para el análisis de big data.
- La biología de sistemas modernos tiene dos lados: los probadores mecánicos de hipótesis como yo, y los generadores de hipótesis estadísticas, como todos los anuncios de IA que ve en sus dispositivos. Creemos que estos dos grupos de investigadores deberían trabajar juntos en problemas difíciles como EM / SFC.

El análisis adicional sugirió que estas variantes genéticas pueden afectar significativamente, y de manera negativa, el funcionamiento de las enzimas clave que procesan metabolitos importantes implicados en la producción de energía, el funcionamiento cerebral y el funcionamiento inmune. Cuando Phair agregó la alteración del funcionamiento de la enzima a su modelado metabólico para determinar si podía explicar el extraño hallazgo metabólico, descubrió que sí podía.

Probando la Hipótesis

Ese obstáculo pasó, es hora de probar la hipótesis de forma experimental, Davis notó que Stanford tiene las herramientas para hacerlo. (Recientemente, Stanford fue calificada como la tercera mejor escuela de investigación médica en el país). Davis y la OMF han hecho que la prueba de la hipótesis de Phair sea un foco importante.

El equipo usará metabolitos "trazador" para determinar si las células con estas mutaciones están, de hecho, funcionando con menos eficacia. Phair dijo que deberían saber si la trampa metabólica está presente en los glóbulos blancos de los pacientes con EM / SFC a finales del verano.

La noticia potencialmente muy grande sobre la trampa metabólica de Phair es que, como se señaló anteriormente, si funciona, Ron advirtió que es un gran "sí" en este momento, podría conducir a un tratamiento barato, rápido y efectivo. También podría ayudar a explicar cómo ocurren algunas enfermedades autoinmunes.

Sin embargo, debido a que la estrategia de tratamiento implicaría ajustar uno de los principales sistemas del cuerpo, tiene el potencial de hacer bien o dañar. Preocupado de que en las manos equivocadas, podría ser contraproducente - empeorando los pacientes con EM / SFC - Davis y la Open Medicine Foundation mantienen en secreto los detalles de la posible trampa metabólica hasta que sepan más sobre ella.

Mirando hacia el futuro, le pregunté a Phair qué sucedería si la hipótesis de la "trampa metabólica" pasa el siguiente obstáculo.

- Si la trampa metabólica puede demostrarse experimentalmente en células de pacientes con SFC y no en controles sanos, comenzaremos la búsqueda de formas de devolver esas células a la normalidad. Con un poco de suerte, como dice Ron, **esta podría ser la parte fácil.**
- La pregunta más difícil es qué sucederá si no *podemos* demostrar la trampa metabólica en estos tipos de células sanguíneas fáciles de obtener. Las personas tienden a pensar que una célula es tan buena como otra, y para la genómica es verdad, pero hay más de 300 tipos de células diferentes en el cuerpo humano, y es probable que solo algunas de ellas se

vean afectadas en EM / SFC. ¿Pero cuáles y cómo podemos hacer que esas células estudien?

- Tal vez tendremos que pasar a las células madre. Nuestro pensamiento actual, sin embargo, es que deberíamos ser capaces de *inducir* la trampa metabólica en las células que portan las mutaciones que hemos identificado. Entonces ese es el primer plan de respaldo.
- Ah, y siempre es posible que la trampa metabólica resulte ser "una hermosa teoría destruida por un hecho feo". Me levanto muchas mañanas pensando en otra razón por la que podría estar equivocado, entonces trato de encontrar una manera de probar esa posibilidad. Así es como funciona la ciencia.

Phair ha lanzado una convocatoria de datos genómicos completos de pacientes con EM / SFC.

Datos completos del genoma

Estamos buscando pacientes con EM / SFC a los que se haya secuenciado su genoma y que estén dispuestos a compartir sus datos con fines de investigación. Sus datos nos ayudarían a probar teorías sobre variantes genéticas que pueden haberlo predispuesto a desarrollar EM / SFC cuando se encontró con la infección u otro estrés que fue la causa de *su* caso de EM / SFC. No podemos proporcionar comentarios o utilizar los datos en los estudios. Sin embargo, la confirmación o refutación de lo que encontramos en WGS procesados o procesados profesionalmente o en los datos de secuenciación del exoma podría ayudarnos mucho en nuestra búsqueda de algo que ayude a todos los pacientes con EM / SFC.

Puede contactarme en rphair@integrativebioinformatics.com . Estoy trabajando en EM / SFC como voluntario porque tengo un amigo con la enfermedad y otro amigo cuyo hijo está gravemente enfermo con EM / SFC. No hay ningún cargo por mi trabajo en EM / SFC.

Sus datos serán más completos y potentes en forma de archivo .VCF (formato de llamada de variantes) pero trabajaremos para encontrar una forma de analizar sus datos en cualquier formato que pueda proporcionar.

Por favor, cuéntenos su edad y sexo, y escriba un párrafo o una página con una descripción de cómo se sintió con EM / SFC. Una lista de síntomas actuales es opcional, pero deseable.

Ex- Levantadores de Peso / Culturistas

Phair está interesado en conocer la ingesta de suplementos de ex levantadores de pesas o culturistas a medida que contrajeron la enfermedad. También le interesa si alguien que realiza estas actividades toma cantidades extremas de un alimento o bebida en particular.

Con respecto a esta pregunta, Phair dijo que estaba pidiendo más por curiosidad que por necesidad. Para mí, siempre me ha interesado la cantidad de personas que eran adictas al ejercicio, como yo, que cayeron presas de EM / SFC. Phair dijo:

- Tengo la corazonada de que las personas que entrenan duro y son víctimas de EM / SFC, pero no estoy en posición de probar esa corazonada en los pacientes. Estoy en el gimnasio 6 horas a la semana, así que hay una especie de camaradería detrás de mi pregunta. Las historias de atletas en películas como *UNREST* contienen tantas pistas nuevas como las historias más frecuentes del primer choque.
- Para mí, entender los bloqueos es crítico. Una de las características más convincentes de la trampa metabólica es que proporciona una explicación directa del bloqueo inicial. Leeré cada respuesta que los pacientes puedan compartir sobre estos temas, porque nunca se sabe cuándo los detalles inexplicables que ha estado almacenando durante mucho tiempo de repente se fusionarán en una teoría simple.
- No podemos utilizar los datos adquiridos de esta manera en nuestras publicaciones, porque no podemos garantizar el diagnóstico o la secuencia de la secuencia. Y dos, no podemos proporcionar retroalimentación a los pacientes individuales que nos envían todos sus archivos genómicos VCF. Sin embargo, la confirmación o refutación de lo que encontramos en WGS procesados o procesados profesionalmente o en los datos de secuenciación del exoma podría ayudarnos mucho en nuestra búsqueda de algo que ayude a todos los pacientes con EM / SFC.

Conclusión

Davis y la Open Medicine Foundation deben estar felices de ver que el [Proyecto de Big Data Severely Ill](#) ya está pagando dividendos: la hipótesis de la "trampa metabólica" nació de ello.

La creciente presencia de Phair en el laboratorio de Davis es notable por varias razones. Phair definitivamente tiene algo por qué jugarse la piel, tiene un amigo con EM / SFC, pero está claro que después de dos años de su trabajo en EM / SFC la emoción intelectual es un gran impulsor.

Tener gente como Phair y el equipo de Cortene, encontrar un terreno fértil en EM / SFC es una buena noticia para un campo que necesita tantas mentes brillantes como sea posible.

En ese sentido, en algún momento de este año, Davis y OMF comenzarán a poner los datos del proyecto Severe ME / CFS Big Data a disposición de investigadores externos. Veremos qué otras ideas puede generar.