

Integración de datos aplicada a estudios de farmacodinamia

Palabras clave: Drug-Drug interactions models, *Caenorhabditis elegans*, SynergyFinder

Abstract

Las formulaciones de antiparasitarios administrados en forma combinadas son una estrategia terapéutica para el control de las enfermedades parasitarias en Salud. Si bien, el uso de modelos farmacodinámicos está bien establecido en el proceso de desarrollo de formulaciones de fármacos, existe una creciente necesidad de una mejor comprensión biológica cuantitativa de la interacción fármaco-fármaco (farmacodinámica) para proponer combinaciones terapéuticas novedosas.

Objetivo:

Evaluar y cuantificar el grado de sinergismo entre dos fármacos antiparasitarios.

Modelo biológico:

En el modelo animal *Caenorhabditis elegans*¹, utilizamos un ensayo de motilidad por infrarrojos para medir los efectos de la concentración de dos antiparasitarios (Eprinomectina / Ivermectina) sobre el movimiento de los gusanos a lo largo del tiempo.

Datos obtenidos

Los datos obtenidos presentaron un diseño de una matriz de datos de 6x6 (2 grupos, 6 niveles por grupo, 25 combinaciones, 2 réplicas) registradas durante en 980 minutos con una frecuencia de lectura cada 5 minutos (19109 celdas de datos).

Estrategia de análisis

Fase 1) Experimental: se realiza el experimento y se obtienen una salida de datos en formato .csv que requiere modificaciones para el análisis específico;

Fase2) Limpieza: se toman los datos y se aplican distintas herramientas de limpieza, ordenado y adaptación para ser procesado mediante modelos farmacodinámicos específicos (HSA, Loewe, BLISS y ZIP)²;

Fase 3) Análisis específicos: los datos previamente acondicionados son procesados por un paquete ya desarrollado (SynergyFinder³) y se obtiene la salida de resultado en una estructura establecida según paquete;

Fase 4) Personalización: Retomamos la salida de los datos y personalizamos la visualización e interpretación de la información a nuestro objetivo de análisis de acuerdo a la pregunta formulada.

En suma, el presente trabajo permitió demostrar como aplicamos la combinación de herramientas en R para abordar estudios farmacodinámicos complejos en el modelo *C. elegans*, en particular para las interacciones fármaco-fármaco.

La aplicabilidad de la metodología desarrollada puede integrarse en el proceso de la traslación de la fase preclínica a la clínica y ayudar a los investigadores a comprender mejor los mecanismos de las

interacciones entre fármacos para lograr una terapéutica más favorable. Parte de la aproximación utilizada en el resumen fue publicada bajo el título *Caenorhabditis elegans as a valuable model for the study of anthelmintic pharmacodynamics and drug-drug interactions: The case of ivermectin and eprinomectin* (DOI 10.3389/fphar.2022.984905).

Perspectivas

Actualmente se está trabajando en la generación de un repositorio público que compile los códigos para procesar los datos y facilite la utilización de las herramientas de análisis para un público no especializado en R.

Referencias

- [1] Hahnel S. et al., *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **14**, 237–248, 2020.
- [2] Zheng S. et al., *Genomics, Proteomics Bioinformatics.* 2022.