

# DREXML: UNA HERRAMIENTA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DIANAS TERAPÉUTICAS EN ENFERMEDADES RARAS

Marina Esteban-Medina<sup>1,2</sup>, Víctor Manuel de la Oliva Roque<sup>1,2</sup>, Sara Herráiz-Gil<sup>3,4,5,6</sup>, María Peña-Chilet<sup>7,1</sup>, Joaquín Dopazo<sup>1,2,8,9</sup>, and Carlos Loucera<sup>1,2,8</sup>

<sup>1</sup>*Platform for Computational Medicine, Andalusian Public Foundation Progress and Health-FPS, Seville, Spain*

<sup>2</sup>*Computational Systems Medicine, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain*

<sup>3</sup>*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), U714, Madrid, Spain*

<sup>4</sup>*Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III de Madrid (UC3M), Madrid, Spain*

<sup>5</sup>*Regenerative Medicine and Tissue Engineering Group, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital (IIS-FJD), Madrid, Spain*

<sup>6</sup>*Epithelial Biomedicine Division, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, Spain*

<sup>7</sup>*Platform of Big Data, AI and Biostatistics. Health Research Institute La Fe (IISLAFE). Valencia. Spain*

<sup>8</sup>*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), U715, Seville, Spain*

<sup>9</sup>*FPS/ELIXIR-es, Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain*

XVII Reunión anual CIBERER (2024)

## Introducción

**DREXML** es una herramienta de **software libre** que utiliza aprendizaje automático para **identificar nuevos usos para medicamentos existentes**. Se ha validado con éxito en dos enfermedades raras: Anemia de Fanconi, Melanoma Familiar, COVID-19 y Retinitis Pigmentosa. El modelo identifica dianas terapéuticas para enfermedades específicas mediante el empleo de **aprendizaje automático y modelado mecanicista de la transducción de señales**. En el caso de la Anemia de Fanconi, el modelo predice con éxito fármacos reutilizados previamente validados, mientras que en el caso del melanoma familiar, identifica un conjunto prometedor de fármacos para futuras investigaciones.

## Mapa de la enfermedad

- Genes en Orphanet, DisGeNet, ...?
- Control Vs Case?
- Pathways?

## Transducción de la Señal

$$S_n = v_n \left( 1 - \prod_{s_a \in A} (1 - s_a) \right) \prod_{s_i \in I} (1 - s_i)$$

## Contextualiza dianas

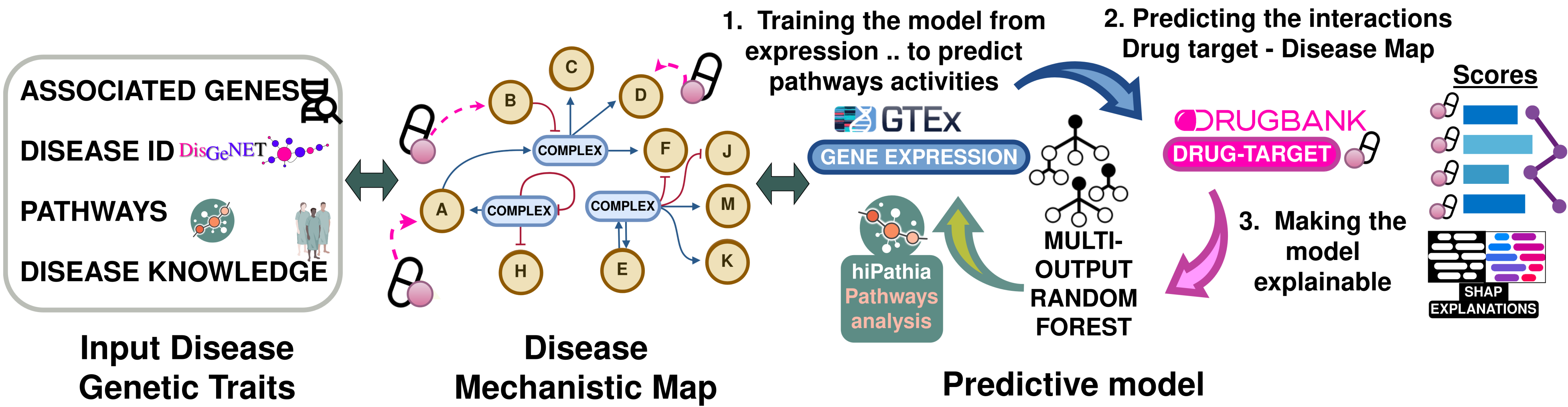
$$\phi_i^k = \frac{1}{K!} \sum_{S \subseteq F \setminus \{i\}} \frac{|S|!(n_{\text{circuits}} - |S| - 1)!}{n_{\text{circuits}}!} [f_x(S \cup \{i\}) - f_x(S)]$$

## Construyendo puentes

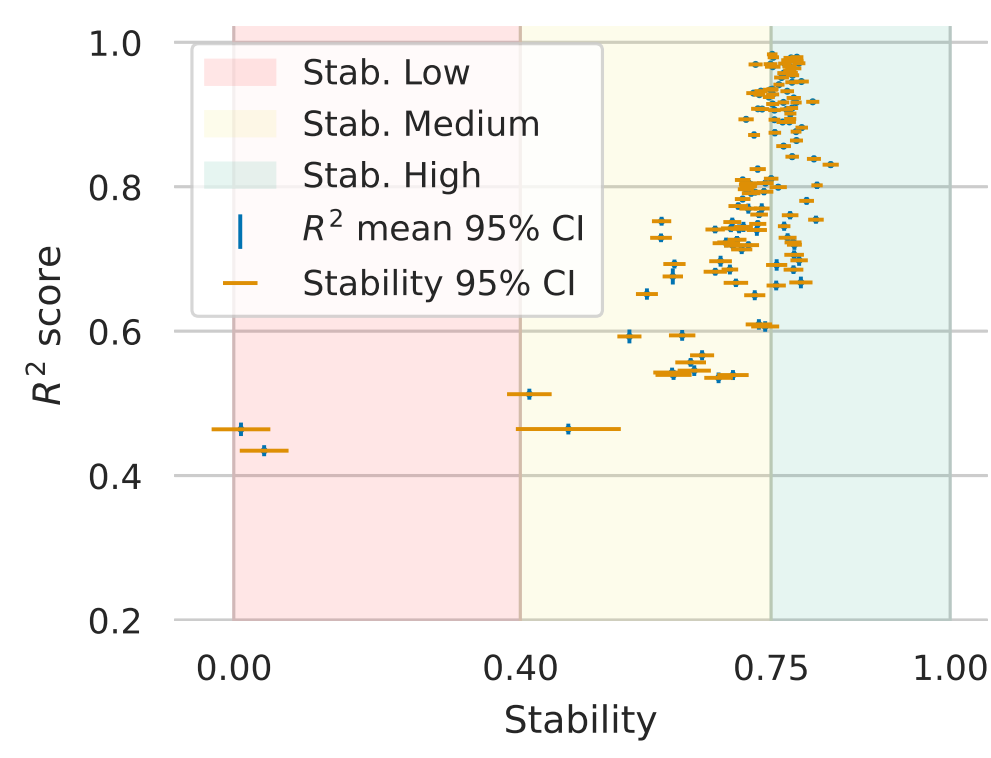
Conectando **Diana - Enfermedad**.

Usando **transcriptómica pública** de sanos.

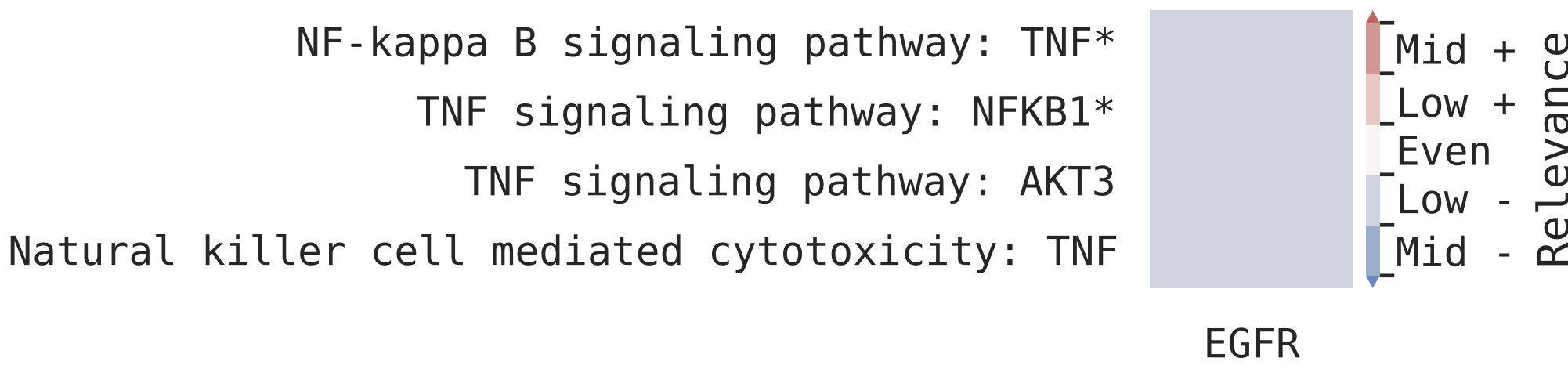
## Software y Publicación



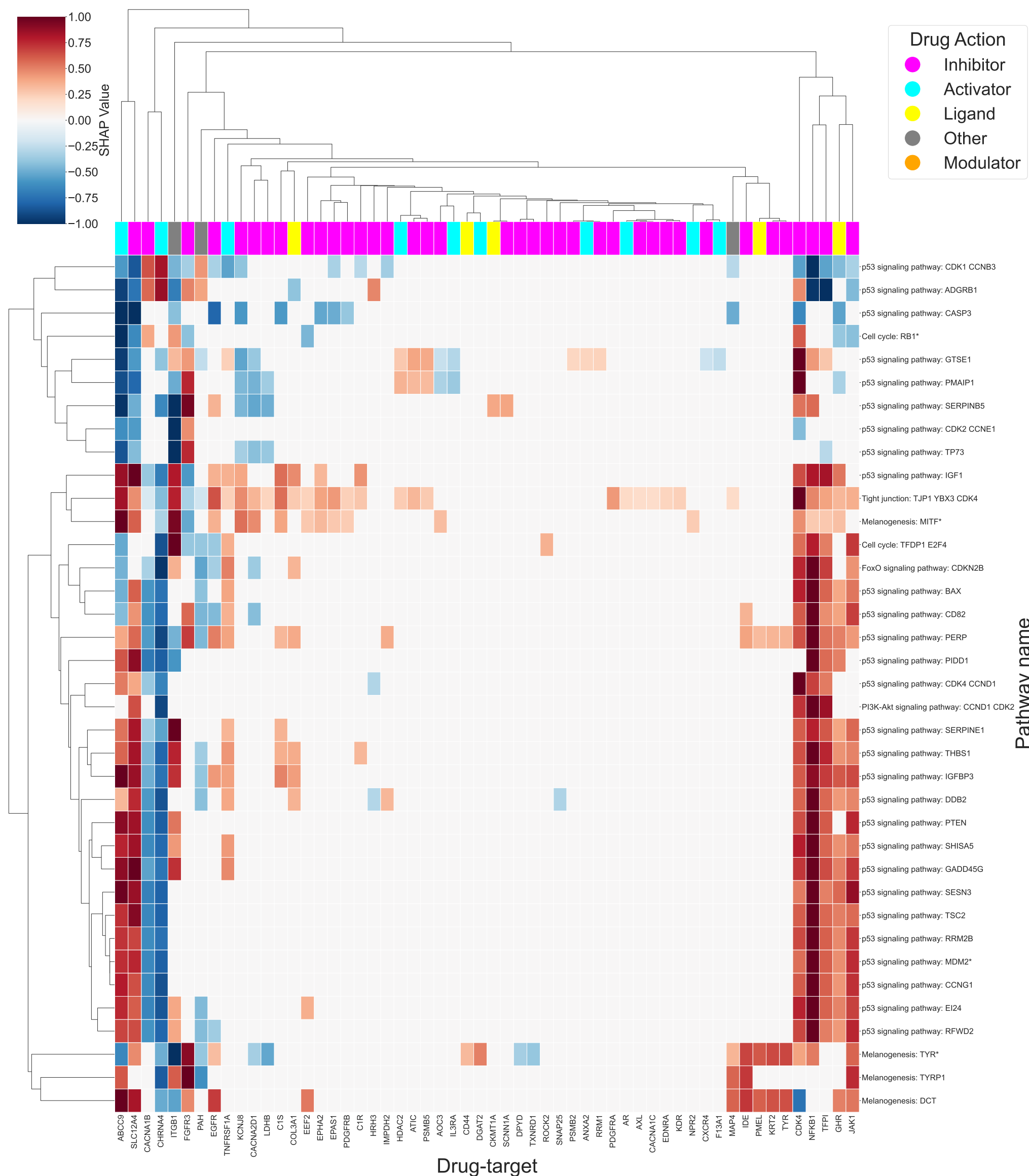
## Métricas inteligibles



## Filtrando y contextualizando



## Melanoma Familiar



## Resultados

- Software Libre **`pip install drexml`**
- Fácilmente usable **`drexml run disease.env`**
- Interrogar funcionalmente a las dianas en el contexto de una enfermedad dada.
- Anemia de Fanconi
  - Resultados congruentes con validaciones experimentales previas.
  - TGF $\beta$ 1 y EGFR son dianas más específicas con menos efectos secundarios.
- Melanoma Familiar
  - Se proponen dianas que iterfieren con la vía de melanogénesis:TYR / JAK.
- Preparada para regímenes de escasez de datos.

## Financiación



\*This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 815323.

