



Bioinformática y famacogenética

Tratamiento individualizado para la depresión

Mar Alvarez Begué
Claudia Beneyto Catalán
Rocío Calvo Medina
Carla Hijazo Godayol

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

Índice

01

Introducción.
La depresión y
la variabilidad
farmacológica.

02

La importancia
de encontrar
biomarcadores

03

- Citrocromo P450
- SLC6A4

04

Medicina de
Precisión
Bioinformática
de sistemas

05

Herramientas y bases de datos

06

Drug-PIN. Optimización de la
politerapia mediante Drug-PIN

Antes de empezar...

Tranquil@s NO es ningún examen ;) aquí participar es lo que cuenta



Go to www.menti.com/pgvdi9128t

Mentimeter

¿Cuántas personas crees que responden bien al primer tratamiento antidepresivo administrado?

0%
20%

0%
40%

0%
60%



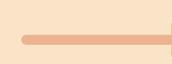
Show correct



1

Introducción

Transtornos depresivos



afectación significativa para el funcionamiento normal del individuo

Origen



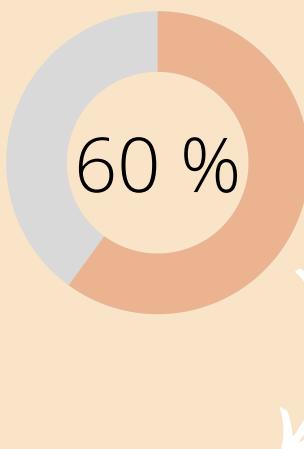
Herencia

[neurotransmisores]

Función neuroendocrina

Factores psicosociales

Tratamiento farmacológico



SIN respuesta al 1r tratamiento

20 %
SIN respuesta a ningún tratamiento

Estrategia ensayo y error



Alargamiento del tratamiento
Sufrimiento del paciente
Incumplimiento del tratamiento
Efectos adversos
Empeoramiento
Costes sociales



2

Biomarcadores

Necesidad de encontrar biomarcadores aplicables a la práctica clínica

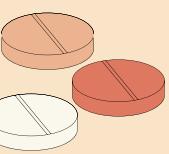
Objetivo:

Predicción de la respuesta al tratamiento

Detección del mejor fàrmaco

Su descubrimiento implicará:

1. Medicina de precisión en psiquiatría
2. Mejora de la eficacia del tratamiento
3. Descubrimiento de nuevas dianas para el desarrollo de nuevos fármacos



Marcadores genéticos y epigenéticos

Polimorfismos, micro RNA, mRNA, metilación del DNA y metilación de histonas)

Recuerdos?



...



3

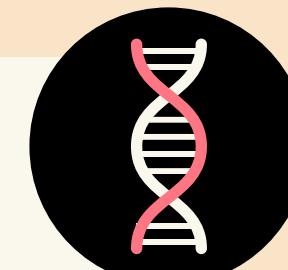
Factores: Farmacocinéticos y farmacodinámicos.

prescripción inadecuada
de un fármaco

variabilidad biológica
interindividual



**FENÓMENO
MULTIFACTORIAL**



Farmacocinética: estudia el recorrido del fármaco que hace desde que es ingerido hasta que es excretado del organismo.

Farmacodinámica: se encarga de estudiar la interacción del medicamento con el sitio de unión.

3

Citocromo P450

FACTORES FARMACOCINÉTICOS

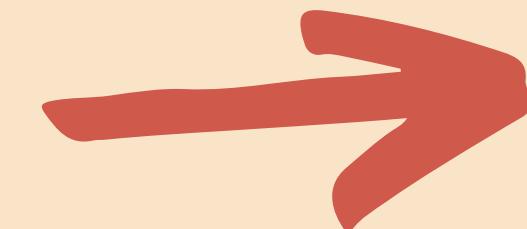
La oxidación a través de la familia P450, se incrementa en niños.



HIPÓTESIS: posible motivo por el que los pacientes pediátricos presentan una escasa tolerabilidad a los medicamentos.



PACIENTES
PEDIÁTRICOS



PACIENTES
ADULTOS

DON'T FORGET

P450: se expresan en todos los tejidos, aunque la mayoría en el tejido hepático. Estas enzimas representan el **metabolismo de fase I**; catalizan la transformación de fármacos lipofílicos en compuestos más polares que luego son excretados por los riñones.

3

SLC6A4

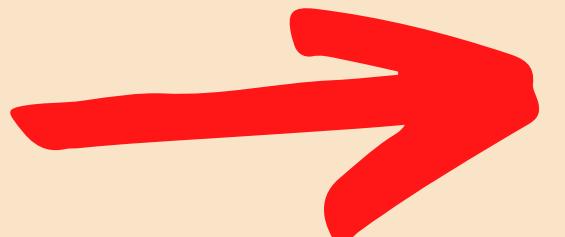
FACTORES FARMACODINÁMICOS

SLC6A4 transportador dependiente de Na y Cl de alta afinidad, se localiza en la membrana de neuronas presinápticas.

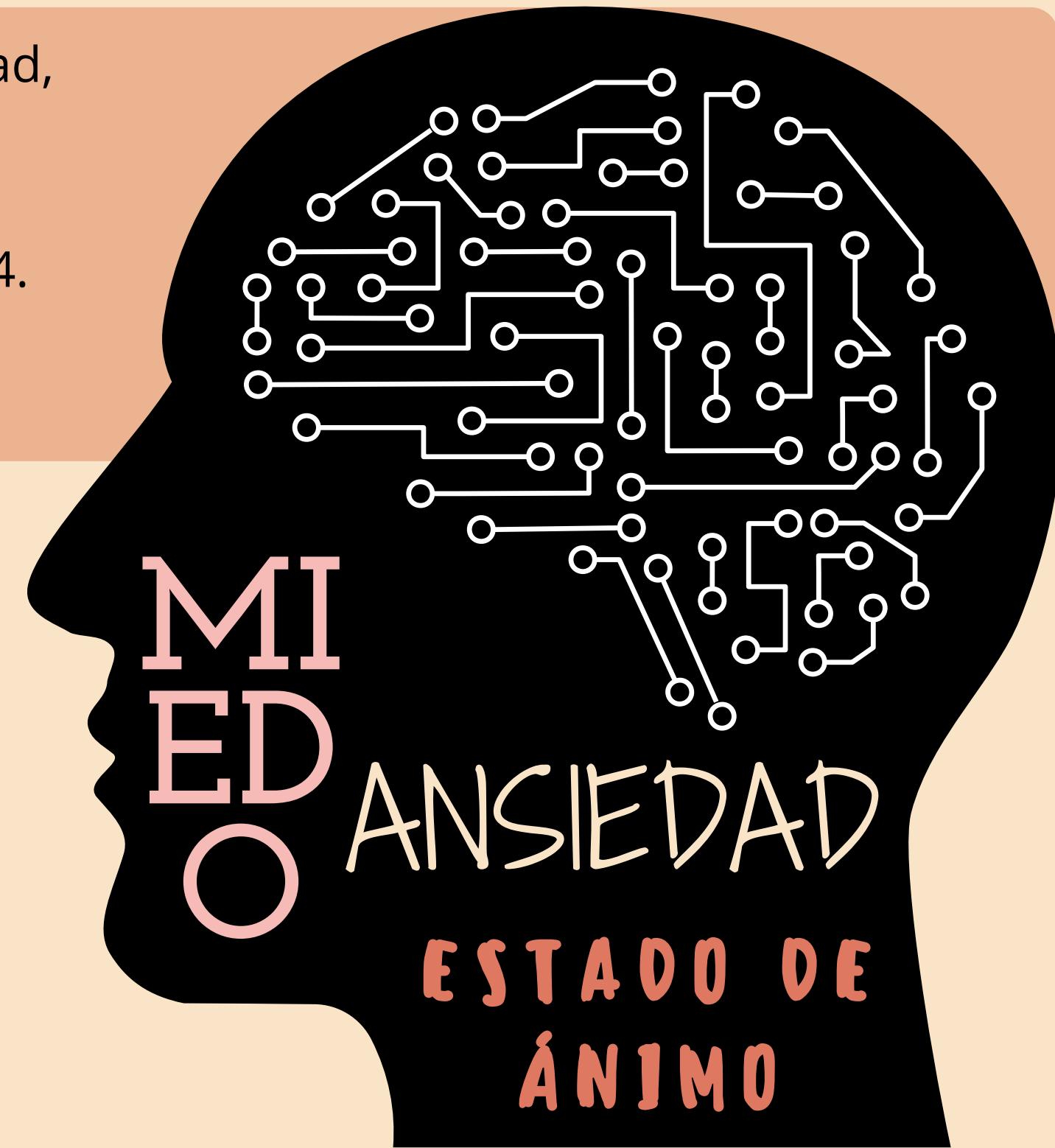
La serotonina se libera en los espacios sinápticos por SLC6A4.

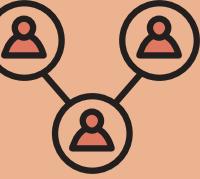
Lugar de acción de muchos antidepresivos.

SNPs
(SLC6A4)



Menor
expresión
(SLC6A4)





S o t o n e c o n c e n t r o



Ve a www.menti.com/puzk477y2b

Mentimeter

¿Qué es la farmacogenómica?



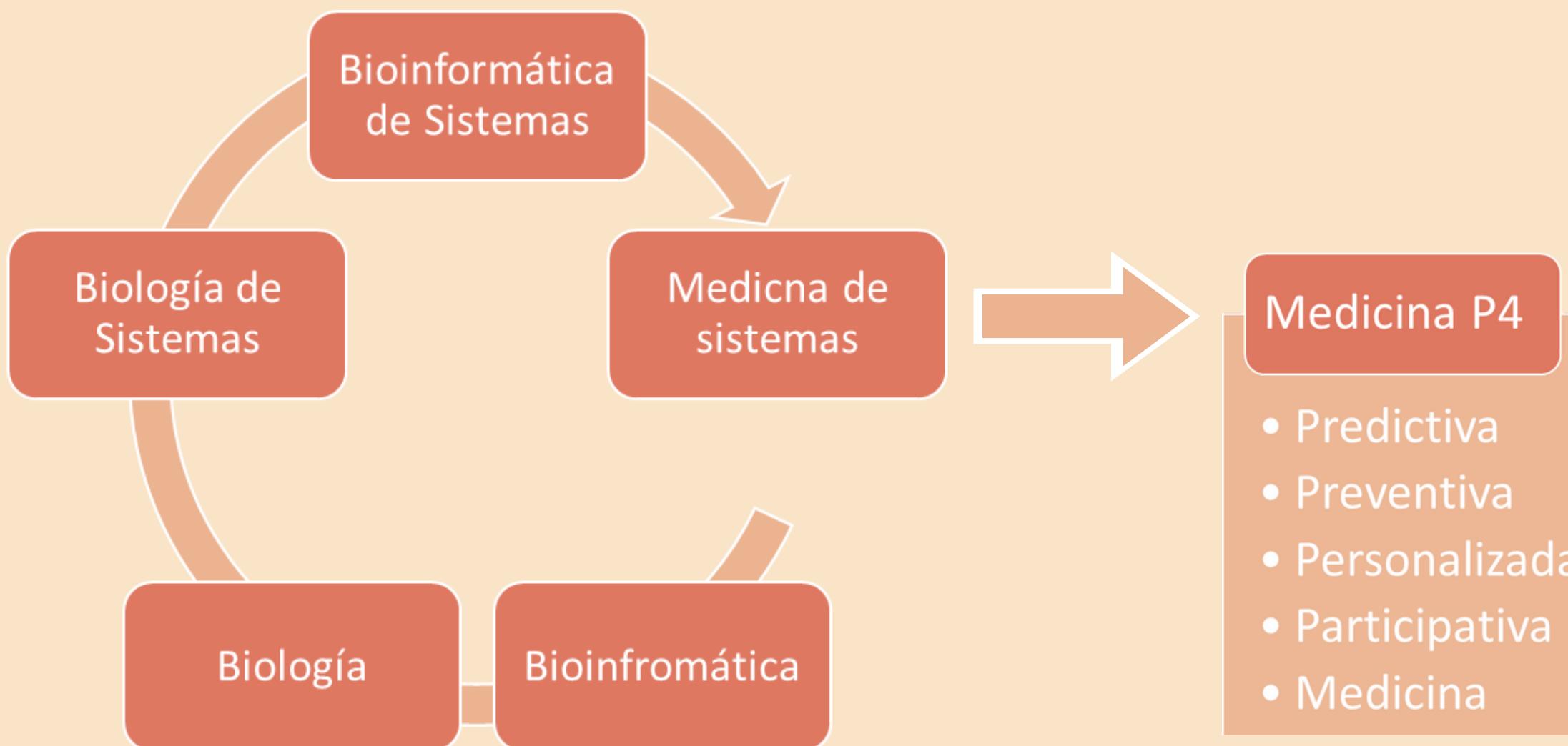
4

Medicina de precisión

La **farmacogenómica** es el principal impulso de la medicina de precisión, ya que permitió detectar de forma preventiva variaciones genéticas en:

- Las enzimas
- Los transportadores metabólicos de los fármacos
- Las dianas de los fármacos

Todos ellos a su vez afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos.

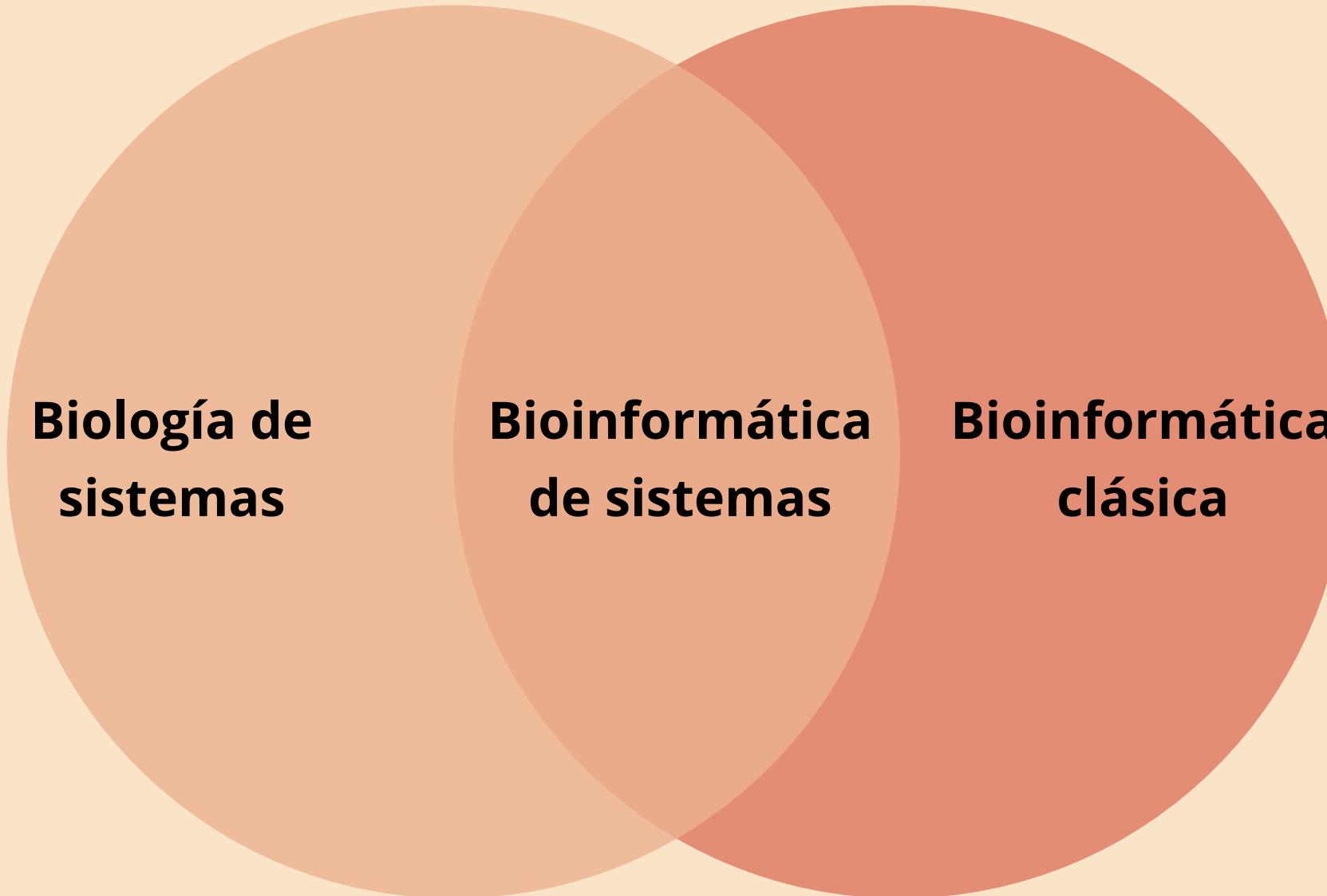


Objetivos MP:

- Cambio del sistema médico.
- Valoración del paciente a título individual .

4

Bioinformática de sistemas



Proporciona una perspectiva **holística** sobre los mecanismos biológicos a través de la **integración de información** y **conocimiento interdisciplinario**.

Se centra en la integración de información **en diferentes niveles** utilizando un **enfoque bottom-up** con un **enfoque top-down**.



Bioinformática de sistemas

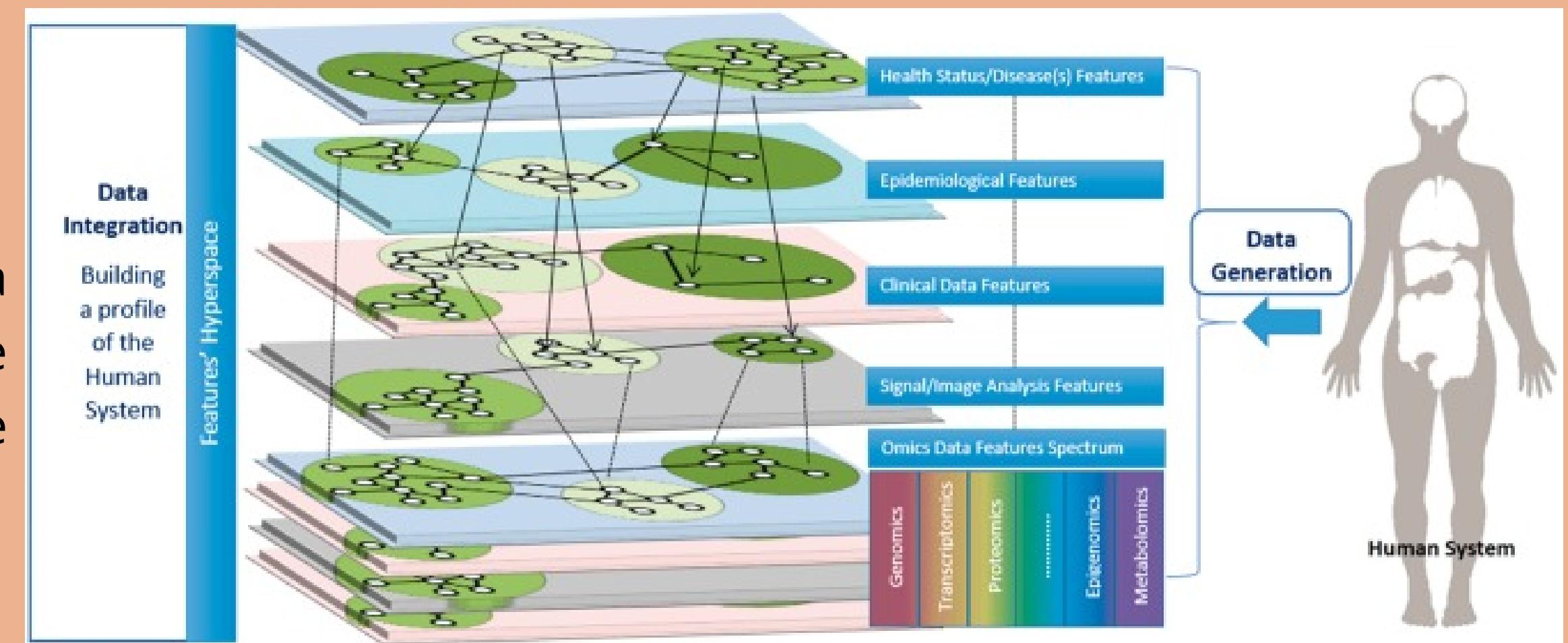


Los **sistemas bioinformáticos** permiten la medicina de precisión ya que el diseño y desarrollo de:

- Herramientas bioinformáticas aportan información biológica válida y suficiente a partir de perfiles moleculares high-throughput.
- Sistemas robustos capaces de integrar, extraer e intercambiar datos y conocimientos.
- Modelos matemáticos para predecir la evolución de una enfermedad en particular.

Cada nivel es
una ómica

Su integración en una red de capas permite el intercambio de información.





Quiz time!!!

...



5

Herramientas y bases de datos

Sistema de uso de redes terapéutico:

- **SDTNBI**: Una red integrada y una herramienta química e informática para la predicción de las interacciones entre fármaco-objetivo y el reposicionamiento de dichos fármacos. El programa está disponible bajo petición.

- **systemsDock**: Un servidor web de predicción y análisis basado en la farmacología de la red.
 - <<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/index>>

- **TIMMA-R**: un paquete del programa R para predecir combinaciones sinérgicas de fármacos multidirigidos en líneas celulares cancerosas o muestras derivadas de pacientes.
 - <https://cran.r-project.org/web/packages/timma/>

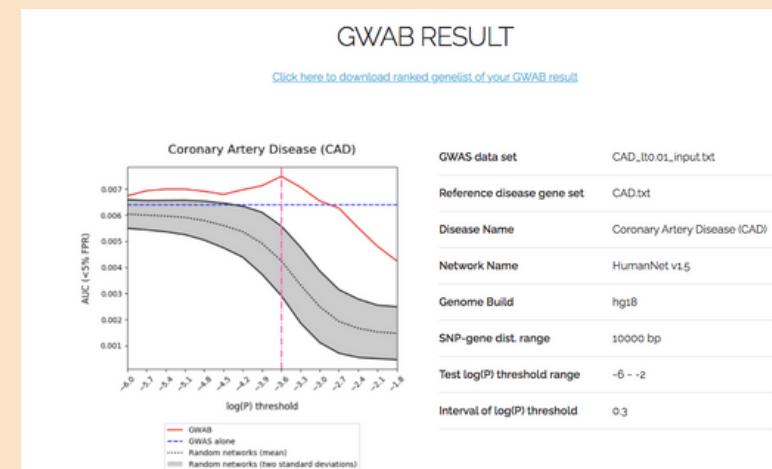


5

Herramientas y bases de datos

Sistema de uso diagnóstico:

- **GWAB**: red de datos de asociación de todo el genoma humano que tiene en cuenta que la mayoría de los estudios de asociación, no más de una docena de SNP superan un umbral significativo
 - <<http://www.inetbio.org/gwab/>>



- **NetDecoder**: inferir redes específicas para comprender mejor las vías e identificar reguladores que contribuyen a un fenotipo de enfermedad.
 - <<http://netdecoder.hms.harvard.edu/>>
- **MUFFINN** (MUtations For Functional Impact on Network Neighbors) : priorizar los genes del cáncer que tienen en cuenta las mutaciones de genes individuales y de los vecinos en redes funcionales,
 - <<http://www.inetbio.org/muffinn/>>

6

Drug-PIN.

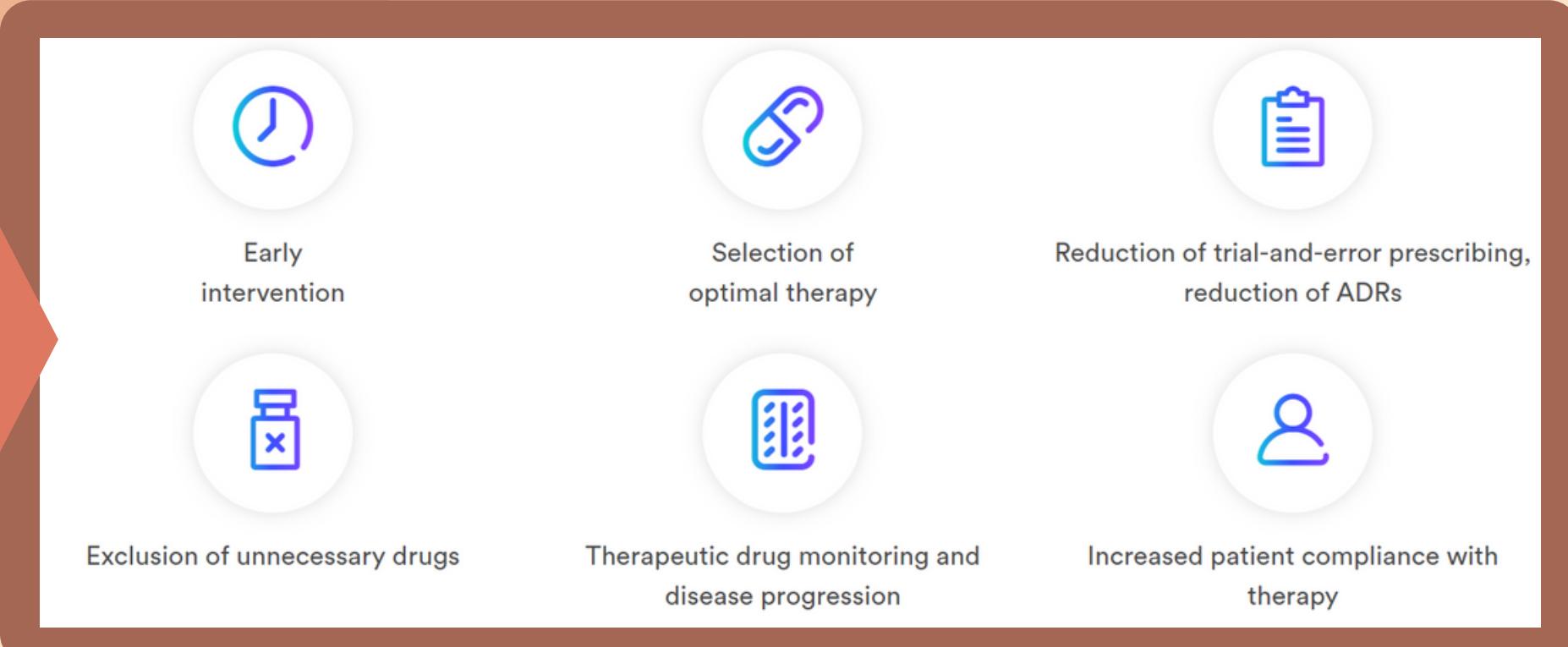
Drug Personalized Interactions Network es:

- Una herramienta muy útil para ayudar a los médicos a elegir que medicamentos recetar en términos de seguridad y eficacia.
- Primer sistema inteligente que combina y analiza:
 - Datos metabólicos
 - Interacciones fármaco-fármaco
 - Perfil genómico

**Gracias a todo esto
obtenemos mejores
prescripciones.**



Drug - PIN



Drug-PIN. Optimización de la politerapia mediante Drug-PIN

Problema:

Alta frecuencia de politerapias en enfermedades psiquiátricas **aumenta la frecuencia de interacciones fármaco-fármaco desfavorables**, lo que afecta la tasa de eficacia, seguridad y asistencia del paciente al tratamiento.

Solución:

- **Aplicación sistemática del cribado farmacogenómico** y el **análisis de interacciones fármaco-fármaco** podría ayudar a la prescripción adecuada de medicamentos.
- Implantar la herramienta bioinformática **Drug-PIN**.



Drug - PIN

Drug-PIN. Optimización de la politerapia mediante Drug-PIN

Pacientes incluidos:

- Diagnosticados con Trastornos depresivos mayores o episodios depresivos en pacientes bipolares.
- Tratamiento fracasado en 3 o más ensayos psicofarmacológicos.
- Politerapia con al menos 4 medicamentos.
- Con estudio farmacogenómico disponible.

Parámetros evaluados:

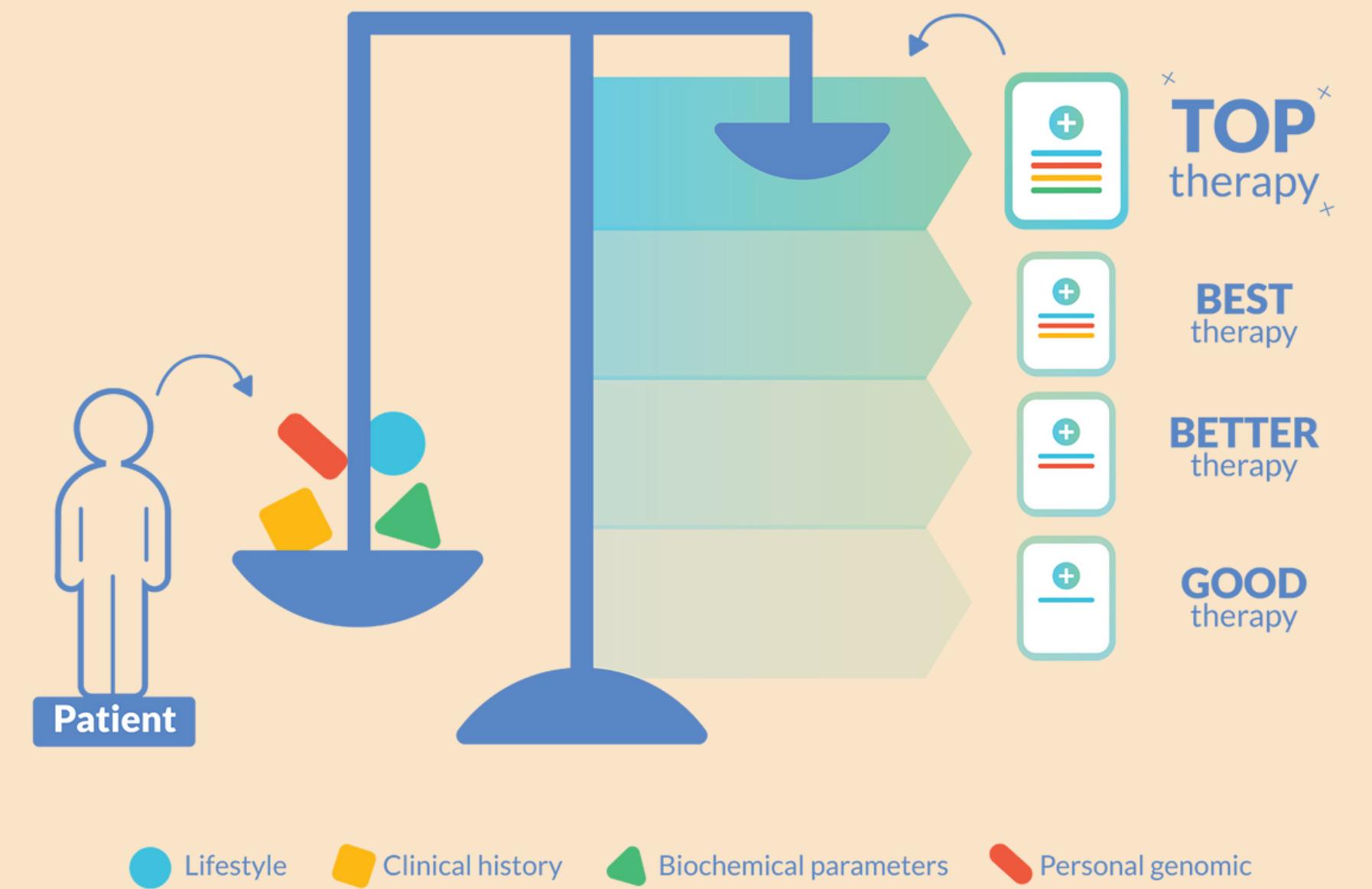
- Diagnóstico, Edad, Sexo y otras variables.
- Ambiente: tabaquismo, consumo de alcohol y cafeína.
- Relacionados con la farmacogenómica como:
 - Marcadores farmacogenómicos
 - Interacciones fármaco-fármaco
 - Etiquetas oficiales de medicamentos.
 - Pautas de enfermedades.

6

Drug-PIN. Optimización de la politerapia mediante Drug-PIN

Optimización:

1. Se carga los parámetros de todos los pacientes disponibles.
2. Se rellenan los fármacos que componen la politerapia inicial.
3. Se revisan los problemas de medicación eventuales que se hayan detectado por el sistema.
4. Se intercambian los fármacos del cóctel base que pueden ser arriesgados.



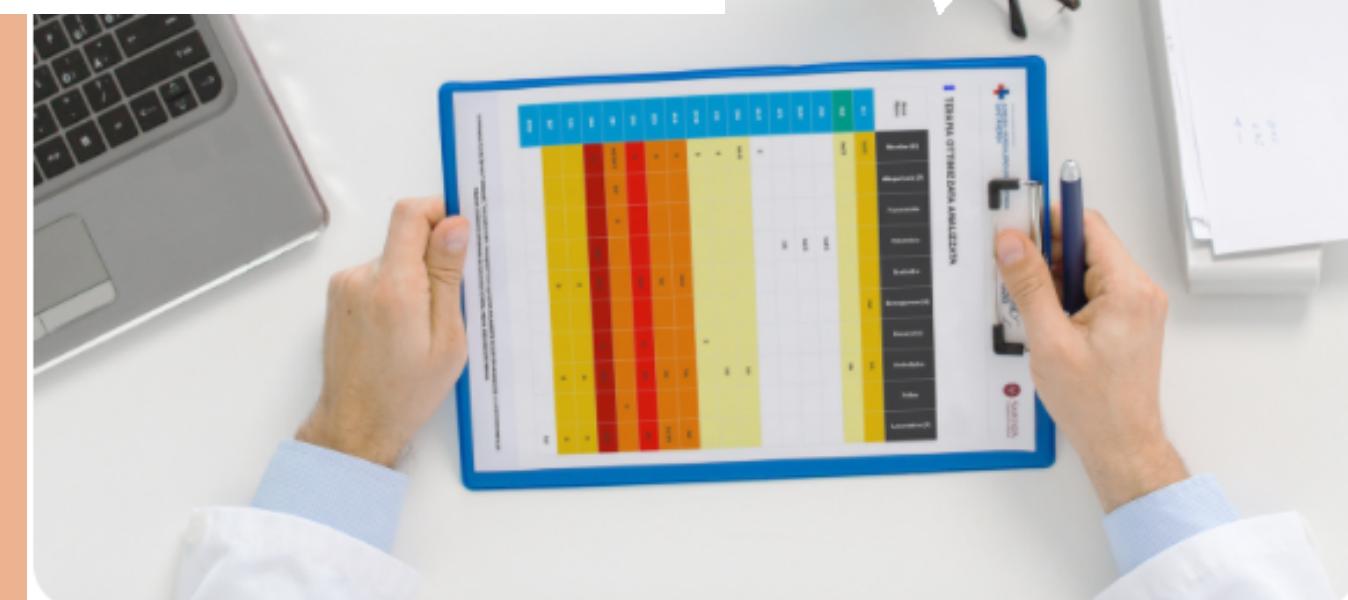
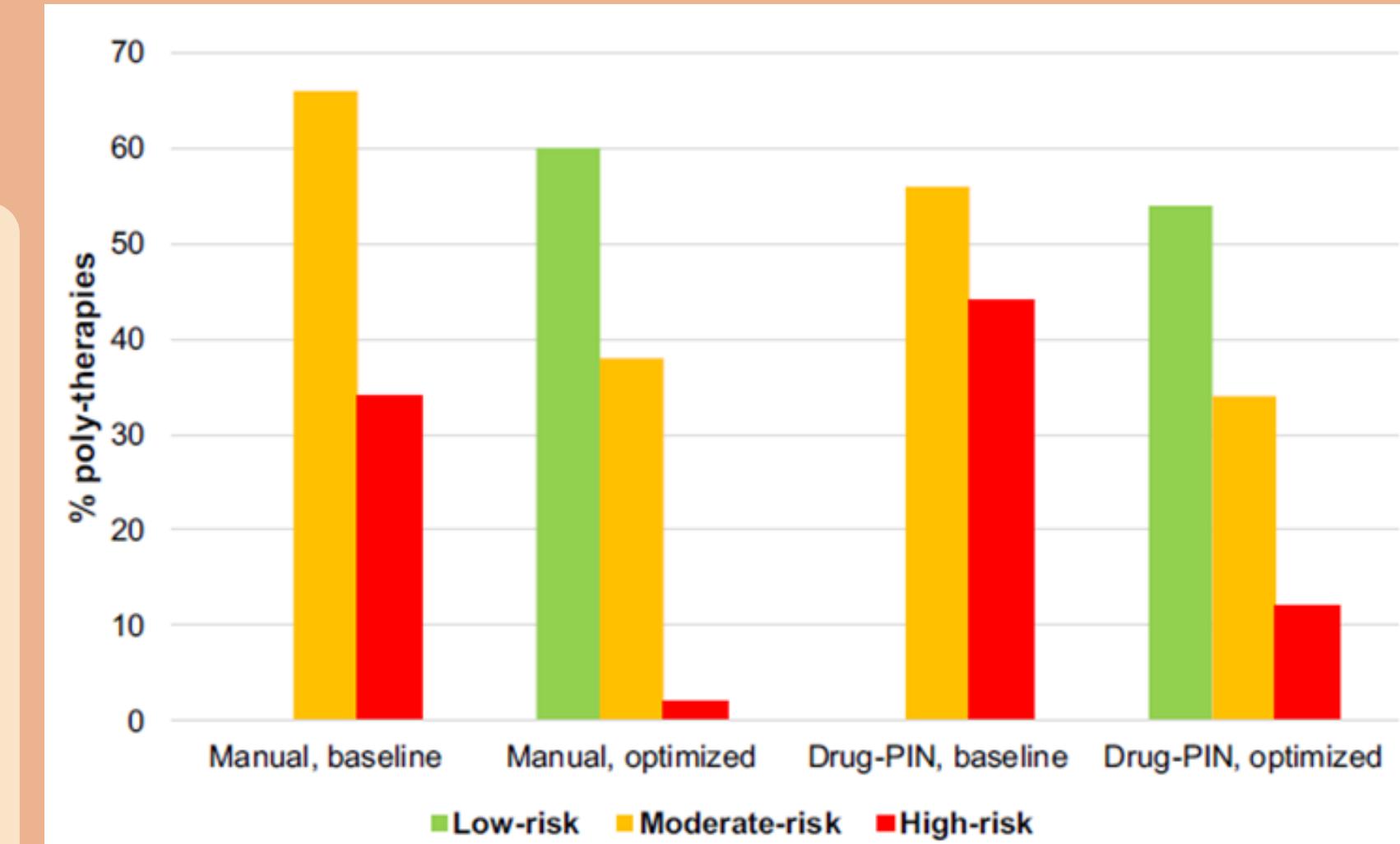
6

Drug-PIN. Optimización de la politerapia mediante Drug-PIN



Se observaron **pequeñas discrepancias** que **NO** eran **significativas** debidas a un aumento en la tasa de clasificación de alto riesgo por el sistema Drug-PIN.

Conclusión: El sistema informático fue más cauto y conservador que el comité médico.

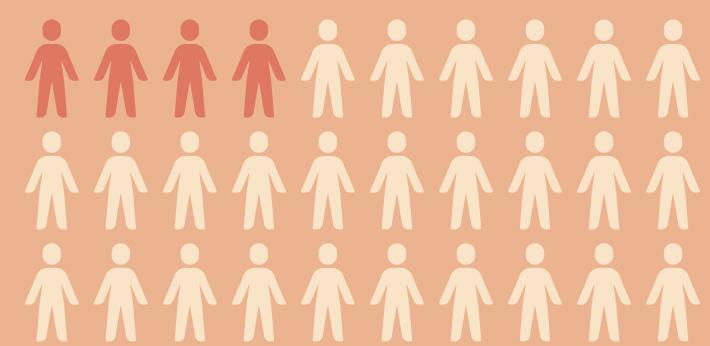


6 Drug-PIN

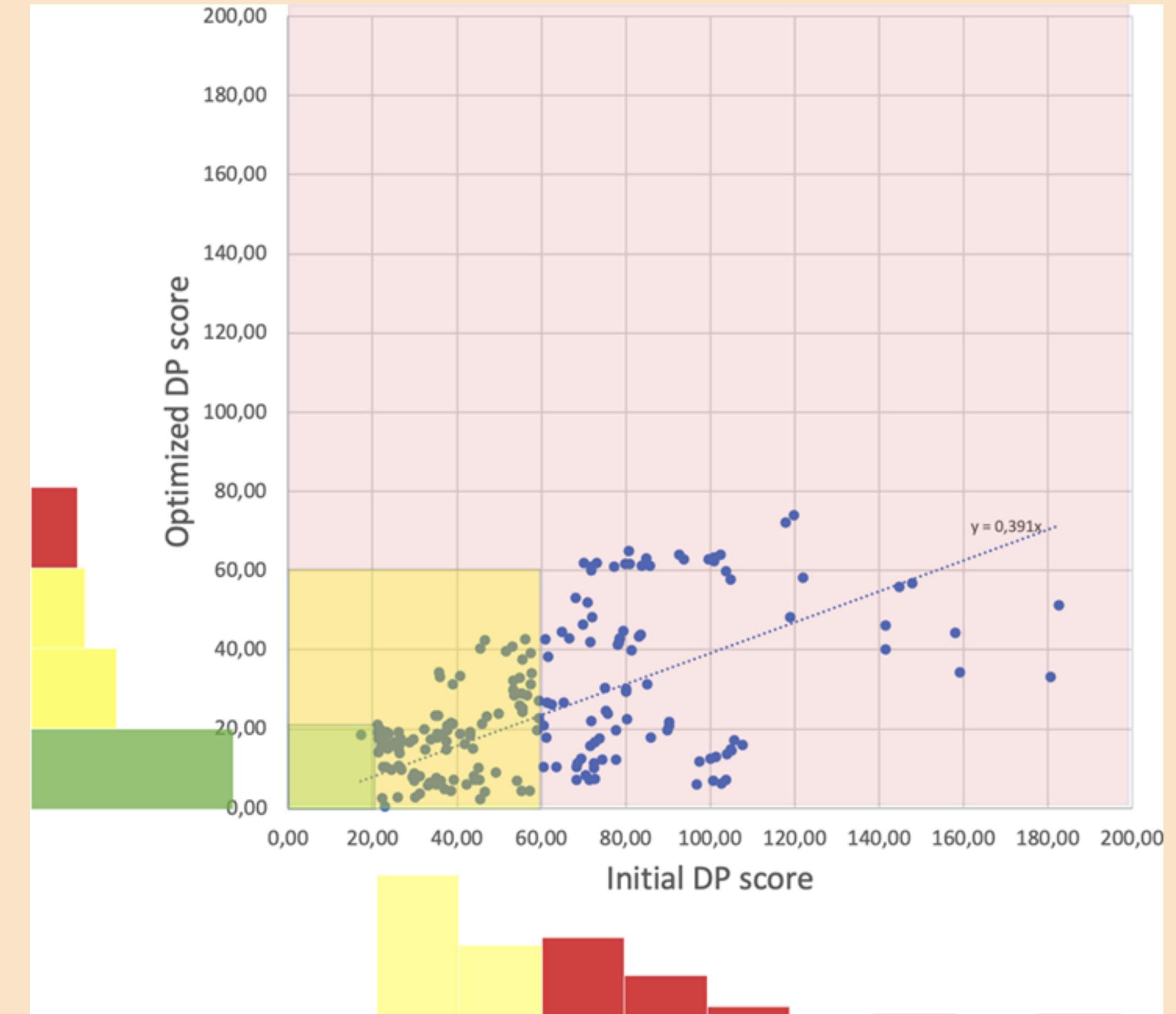
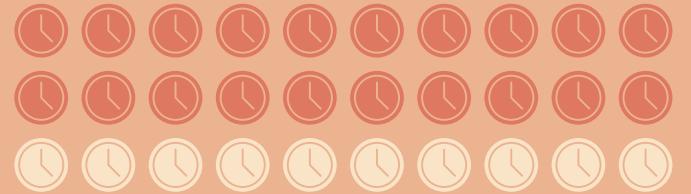
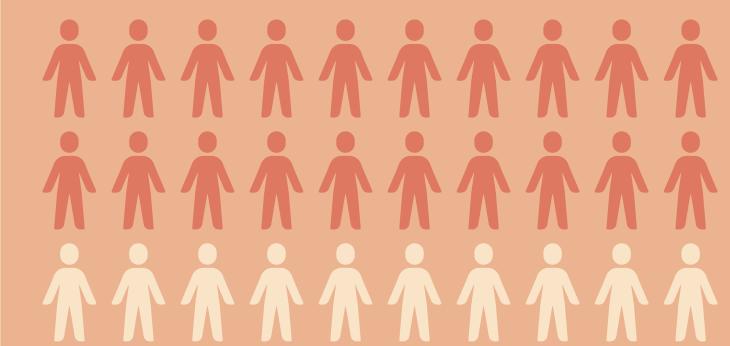


- Consume menos tiempo.
- Mayor numero de pacientes.
- Reduce los riesgos de recetar un cóctel de medicamento desfavorable.

Comité de médicos



Drug-PIN



Esperamos que os haya gustado nuestra presentación

¡Muchas gracias!

¿Tenéis alguna duda?