



P-139 - Modelo mecanicista de rutas de señalización para el reposicionamiento de fármacos en Diabetes Mellitus tipo 2

A.M. Lago Sampedro^{a,b,c,d,e}, C. Loucera^{f,g}, M. Esteban Medina^{f,g}, J. Dopazo^{f,g,h,i} y M. Peña Chilet^{f,g,h}

^aEndocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario, Málaga. ^bECAI de Genómica (IBIMA). ^cUniversidad de Málaga, Málaga. ^dUniversidad Pablo de Olavide. ^eCIBERDEM. ^fClinical Bioinformatics Area, Fundación Progreso y Salud (FPS). ^gComputational Systems Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^hBioinformatics in Rare Diseases (BiER). CIBERER, FPS, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁱFPS/ELIXIR-es, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Resumen

Objetivos: Los avances en genética han ayudado a descubrir genes causantes de enfermedades, pero en aquellas multigénicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es más complejo determinar qué genes están implicados. Por ello, es interesante enfocar su estudio como consecuencia de fallos en módulos funcionales (rutas de señalización) debidos a alteraciones en la actividad de genes que codifican las proteínas interconectadas que los constituyen, en lugar de buscar genes concretos. Los modelos-bioinformáticos-mecanicistas en combinación con estrategias *Machine-Learning* (ML) permiten explorar esos módulos a partir de datos de expresión génica para modelar un mapa mecanicista de la DM2, indicando aquellos circuitos, dentro de las rutas fisiológicas KEGG, desregulados y descubrir genes diana de fármacos conocidos (KDTs) que impactan sobre esos circuitos, siendo nuevas dianas terapéuticas que permitan el reposicionamiento de fármacos.

Material y métodos: Para modelar el mapa de DM2 se emplearon datos RNA-seq de células-beta de 39 sujetos-DM2 y 18 controles-sanos (GSE164416; repositorio GEO) y mediante *Hipathia/R-Bioconductor* se estimó la actividad de 1.098 circuitos de señalización para posteriormente detectar aquellos diferencialmente activados entre DM2 vs. controles empleando *test-Wilcoxon*, ajustado por F. Se empleó RNA-seq de diversos tejidos procedentes del proyecto-GTEX para estimar la actividad de circuitos en sujetos sanos con *Hipathia* y con el mapa modelado anteriormente en combinación con metodología ML, predecir qué genes (de entre 714 KDTs de 1461 fármacos aprobados obtenidos de *DrugBank*) presentan impacto sobre los circuitos desregulados en DM2.

Resultados: El mapa obtenido describió 157 circuitos significativamente desregulados en DM2 (p -valor-ajustado $< 0,05$), destacando conocidas rutas implicadas en DM2 como secreción y señalización de insulina, *PI3K-Akt*, *MAPK*, *PPAR*, adhesión, proliferación y migración celular como *Rap1*, rutas implicadas en acción inflamatoria y activación de respuesta inmune como la ruta de quimioquinas y adipoquinas, *NF-kappaB*, *Toll-likeReceptor*, *JAK/STAT*, *HIF-1*, *RIG-1*, *Hippo*, así como rutas implicadas en apoptosis y degradación de células-beta. El modelo de predicción detectó 121 KDTs con relevancia directa sobre al menos un circuito en el mapa como *FGF2*, *IL2RG*, *AOC3*, *PIK3CD*, *KCNC1*, *ITGAL*, *NFKB1*, *MAP4*, *DDR*, entre otros. Así, fármacos dirigidos a esos KDTs relevantes pueden ser investigados para su reposicionamiento en DM2 o complicaciones asociadas.

Algunos de estos fármacos ya han sido validados o se encuentran en ensayos clínicos relacionados con la enfermedad.

Conclusiones: El uso de modelos mecanicistas combinados con ML y datos genómicos remarcan su potencial en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y fármacos posiblemente reposicionables para la DM2.