# “Uso de la Biología de Sistemas para caracterizar la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa”.

Juan Naves; Violeta Lorén; Arce Garcia-Jaraquemada; Miriam Mañosa; Farah Kamberovich; Eduard Cabré; Josep Manyé; Eugeni Domènech

Germans Trias i Pujol Hospital

IGTP

ciberehd

# Colitis ulcerosa y glucocorticoides

- Los glucocorticoides (GC) son el tratamiento de elección de los brotes moderados y severos de colitis ulcerosa (CU).

- Sin embargo, alrededor de un 40% de pacientes presentará una respuesta inadecuada a los mismos.

- No conocemos completamente los mecanismos moleculares subyacentes responsables de esta refractariedad.

- Resultados previos de nuestro grupo de trabajo sugieren que existen diferencias en el transcriptoma de mucosa rectal de pacientes con CU Respondedores y Refractarios a GC.

# Biología de Sistemas en Medicina

•La Biología de Sistemas emerge como una poderosa herramienta computacional, útil para la creación de modelos matemáticos a partir de información interdisciplinaria, que pueden describir el comportamiento y las interacciones de un sistema biológico complejo.

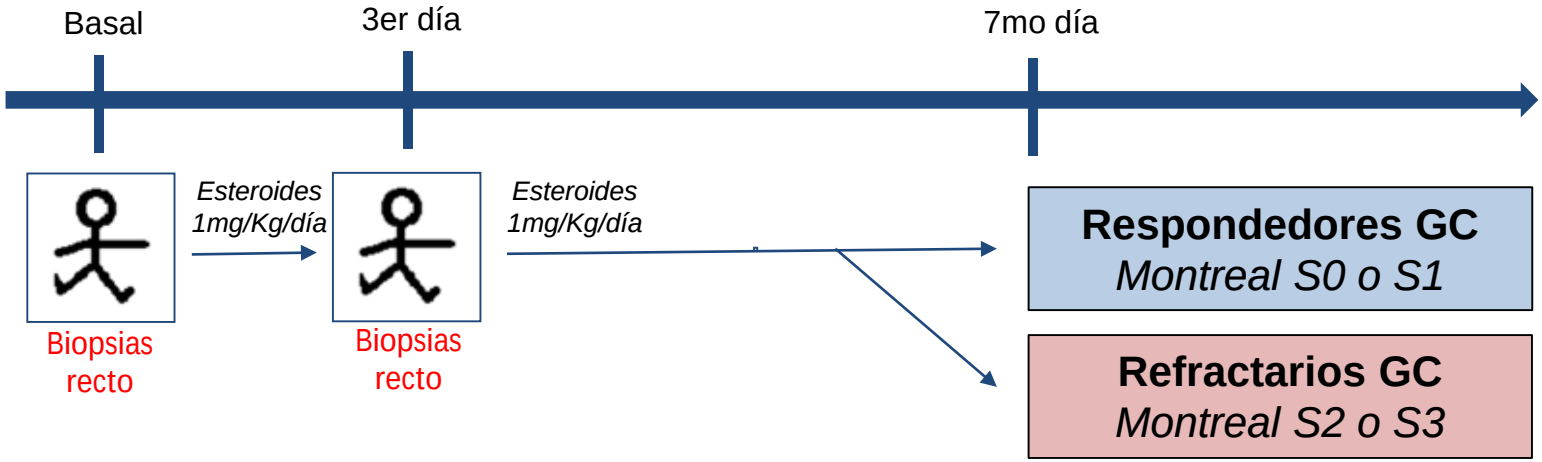
•En este sentido el estudio de la corticorefractariedad mediante Biología de Sistemas puede aportar nueva información para mejorar el manejo de la CU.

# Objetivos del estudio

- Analizar en profundidad el transcriptoma (miRNA y mRNA) de tejido intestinal de pacientes con CU activa, antes y después de tratamiento con corticoides, mediante Biología de Sistemas.

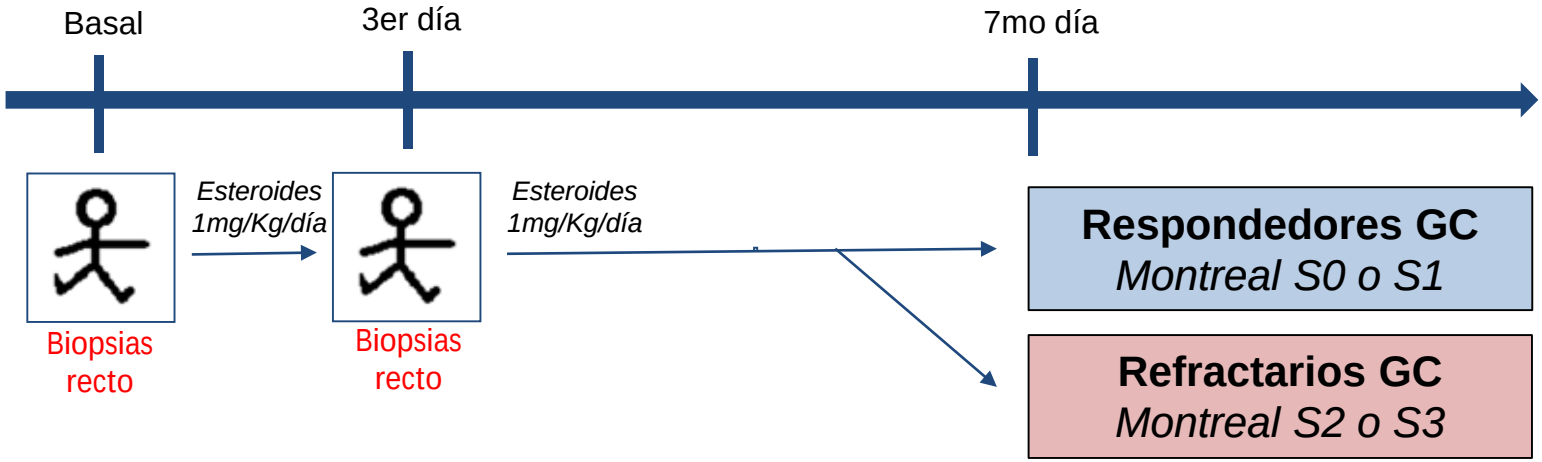
# Material y Métodos

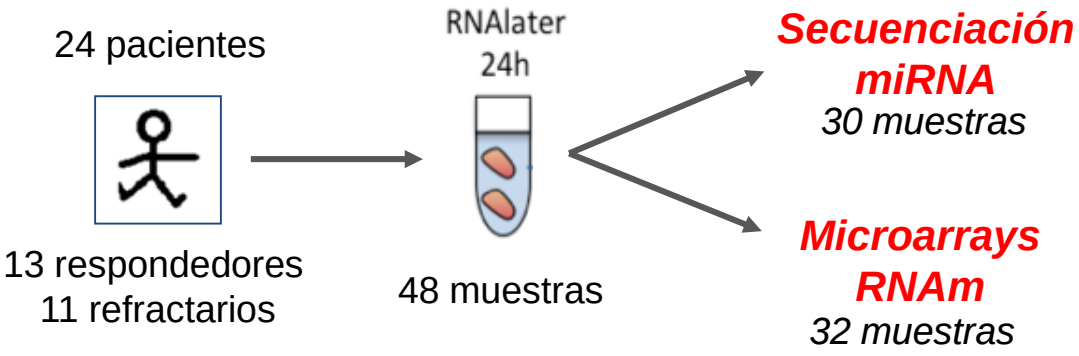
## Brotes moderados y severos de CU



# Material y Métodos

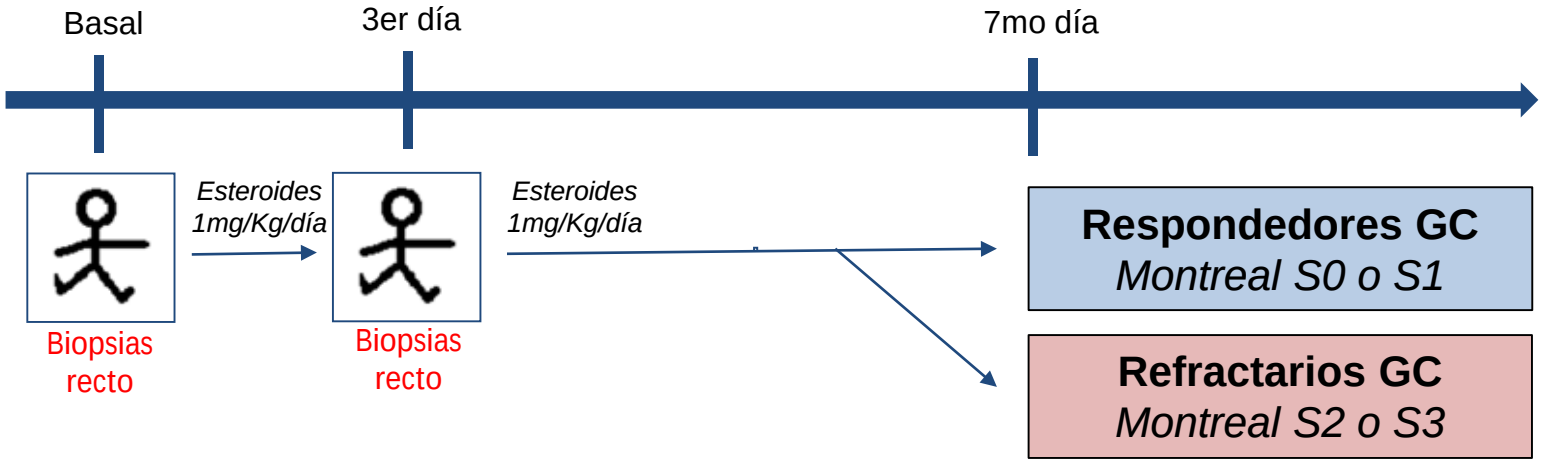
## Brotes moderados y severos de CU

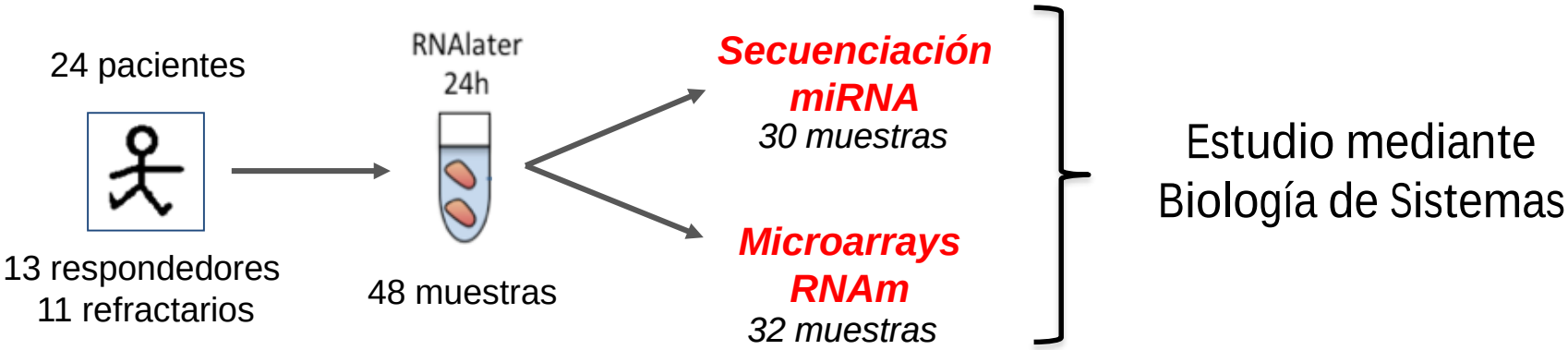


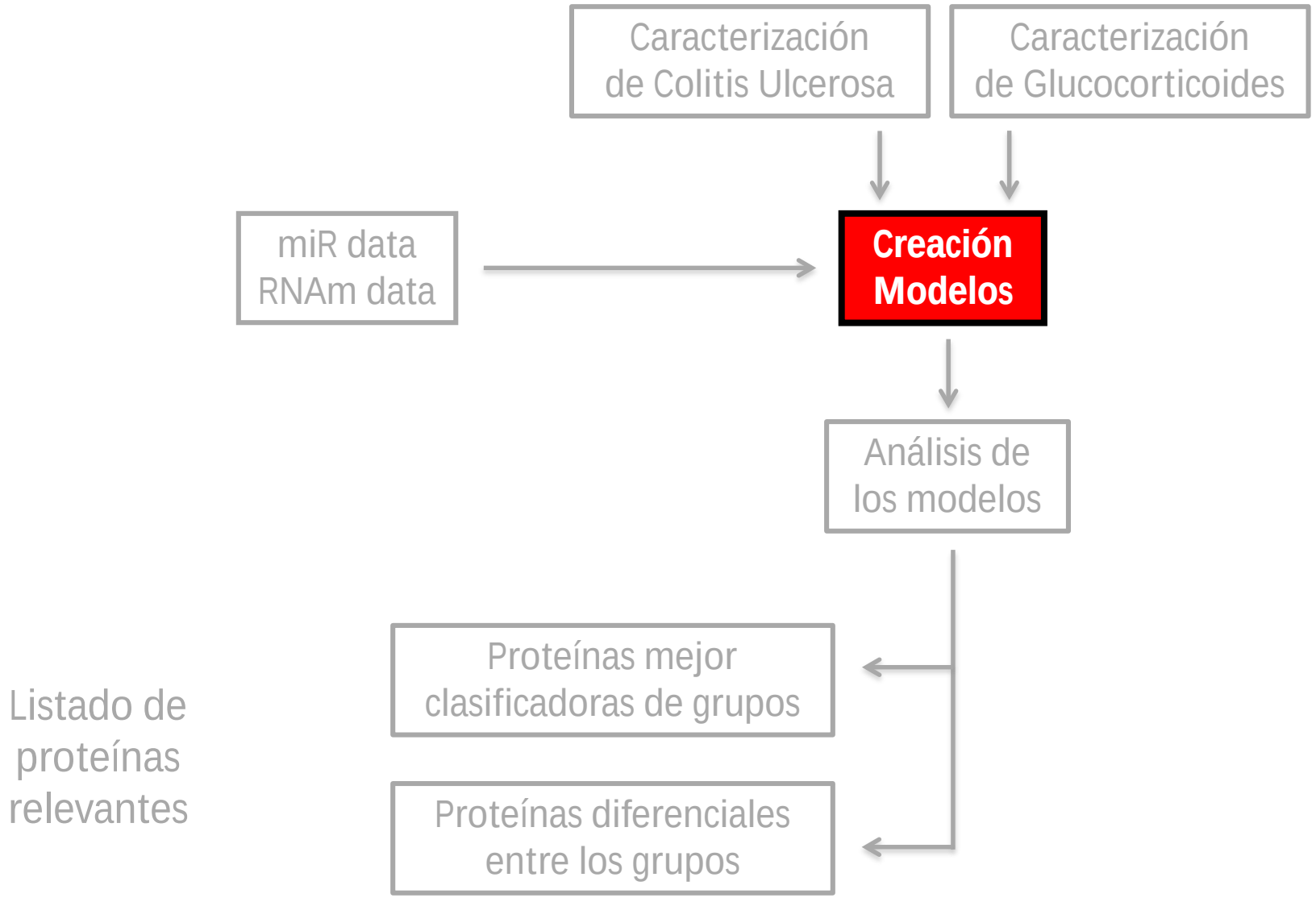
# Material y Métodos

## Brotes moderados y severos de CU

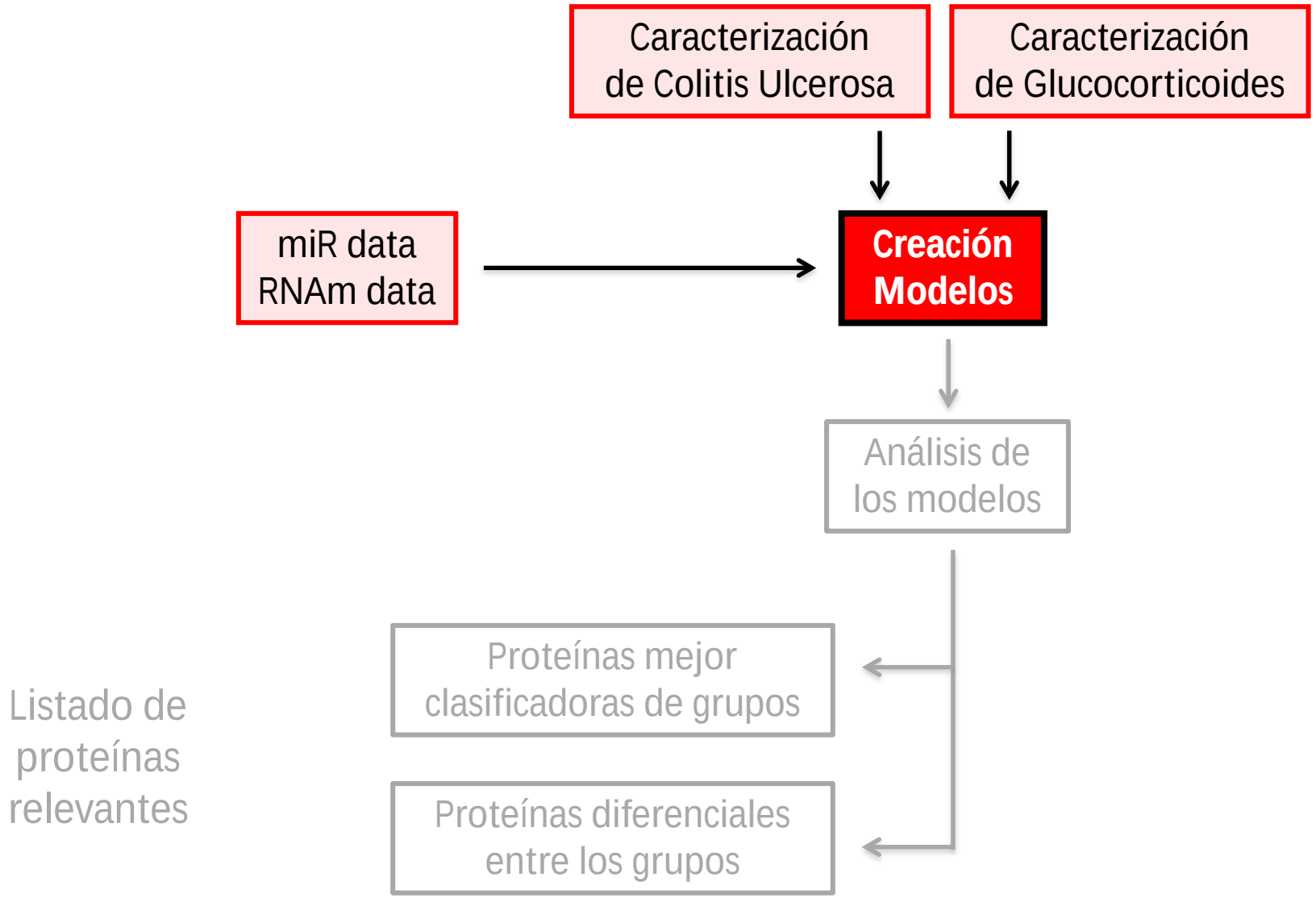


# Biología de sistemas



# Biología de sistemas



Biología de sistemas

# Creación de Modelos Matemáticos

## Análisis de datos de microarrays

| Comparación | RNAm diferencial (p-adj < 0.01) | RNAm diferencial (p-adj < 0.05) |
|---|---|---|
| R-pre – NR-pre | - | 789 |
| R-post – NR-post | - | 1784 |

## Análisis de datos de secuenciación

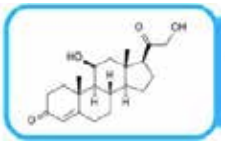
| Comparación | Potencial relación RNAm-miRNA | Validada relación RNAm-miRNA |
|---|---|---|
| R-pre – NR-pre | 23 | 18 |
| R-post – NR-post | 1435 | 324 |

Biología de sistemas

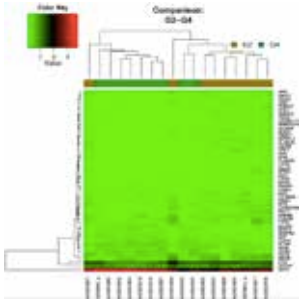
# Creación de Modelos Matemáticos

Disease caracterization

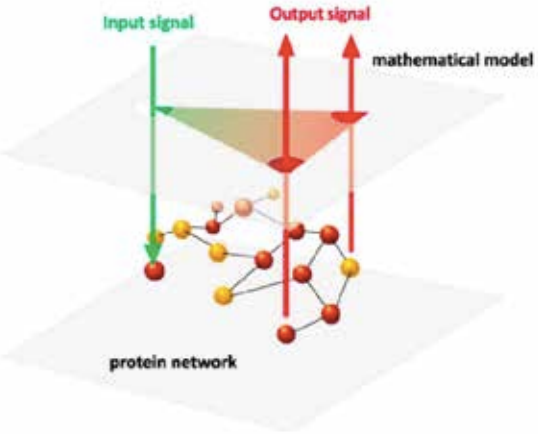
Complete target profile

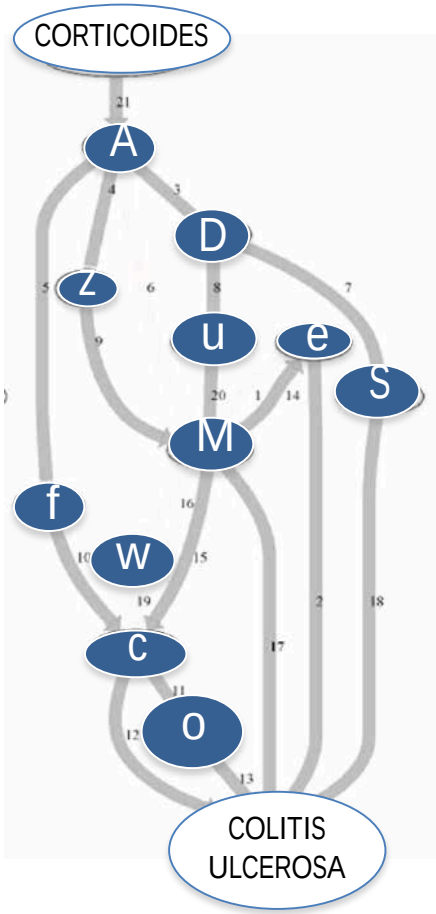


High throughput data



Datos biológicos y moleculares



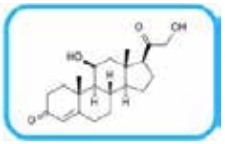



Biología de sistemas

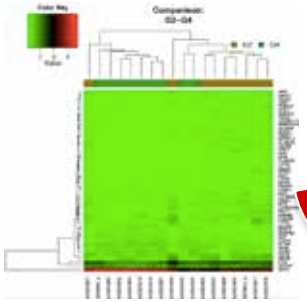
# Creación de Modelos Matemáticos

Disease caracterization

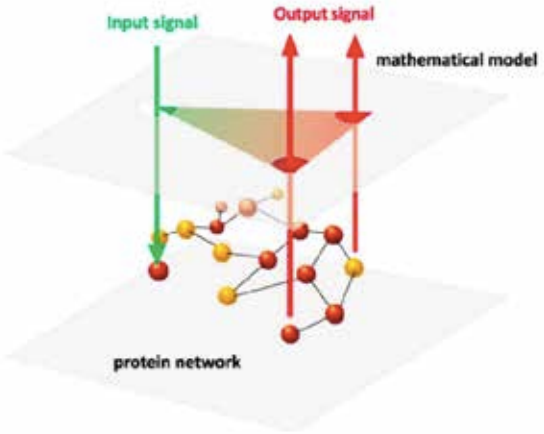
Complete target profile



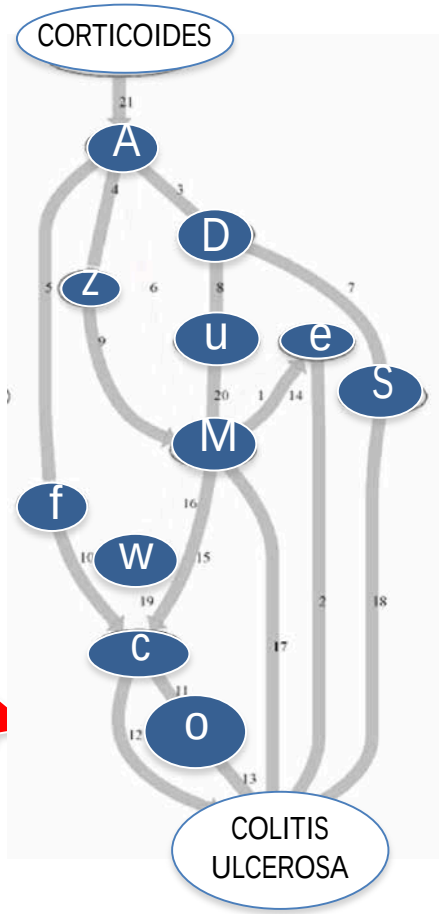
High throughput data



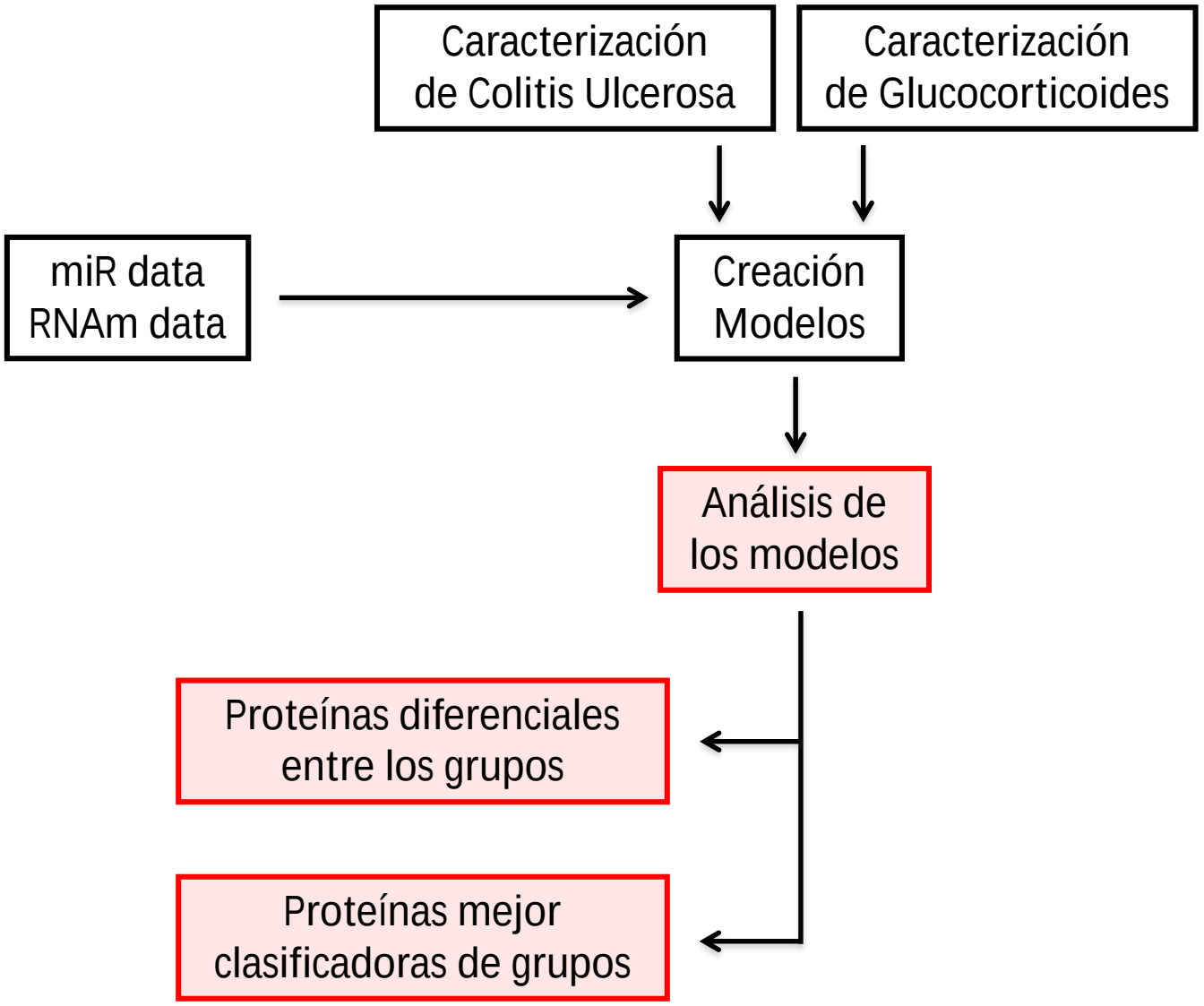
Datos biológicos y moleculares




Modelo RESPONDEDORES
Modelo REFRACTARIOS



# Biología de sistemas

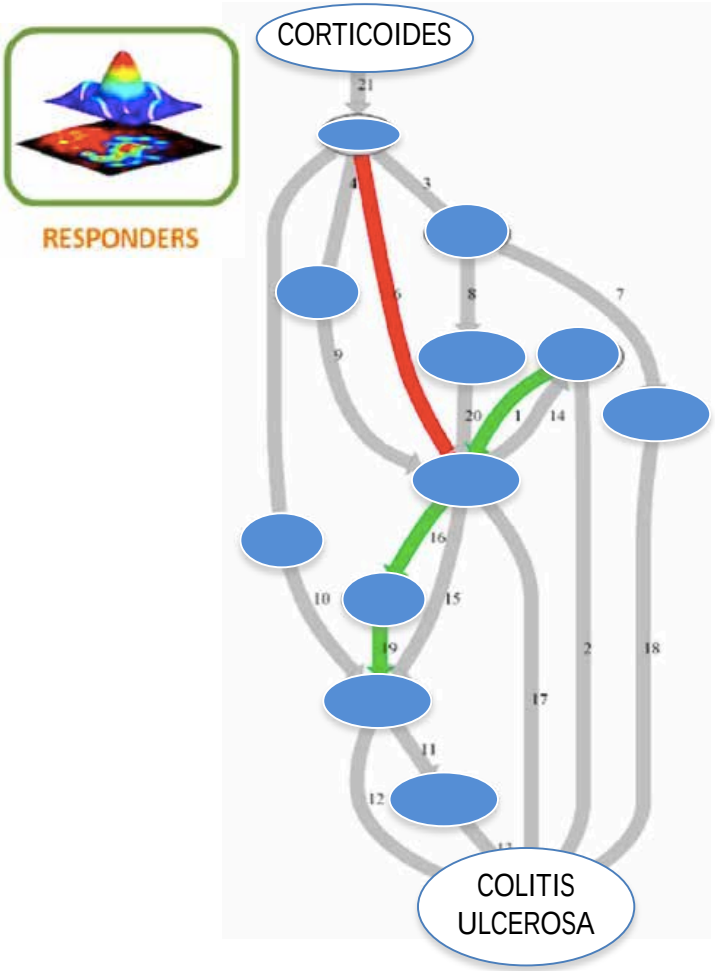



**Listado de proteínas relevantes**

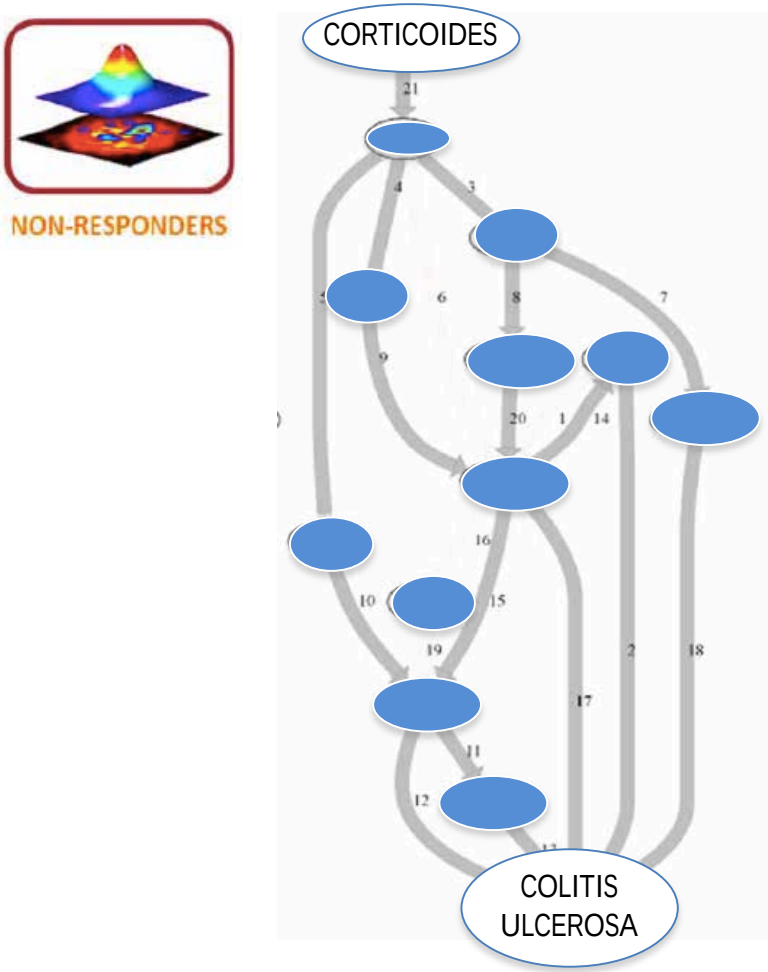
Biología de sistemas

# Mecanismos de respuesta a GC

## Modelo de respuesta



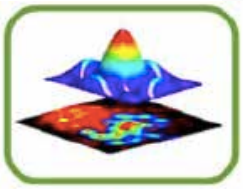

## Modelo de refractariedad



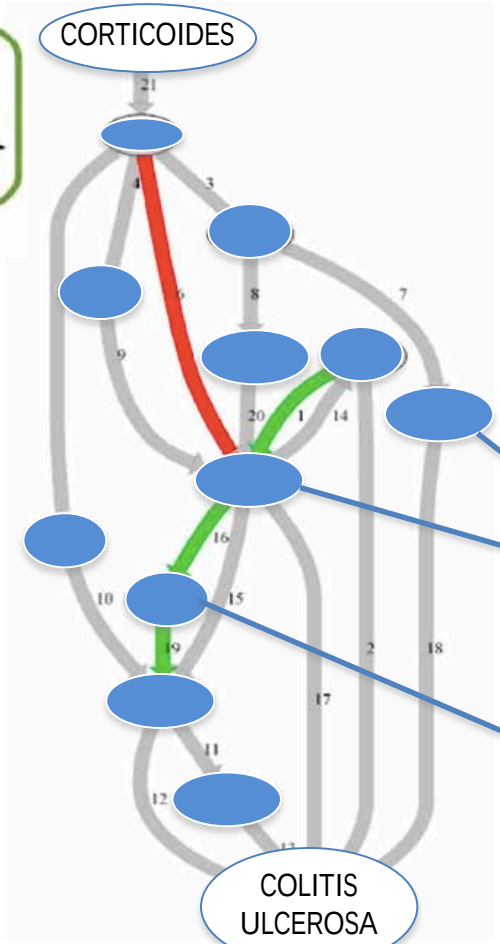
Biología de sistemas

# Mecanismos de respuesta a GC

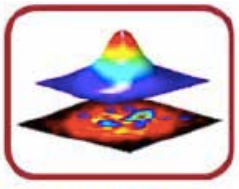
## Modelo de respuesta



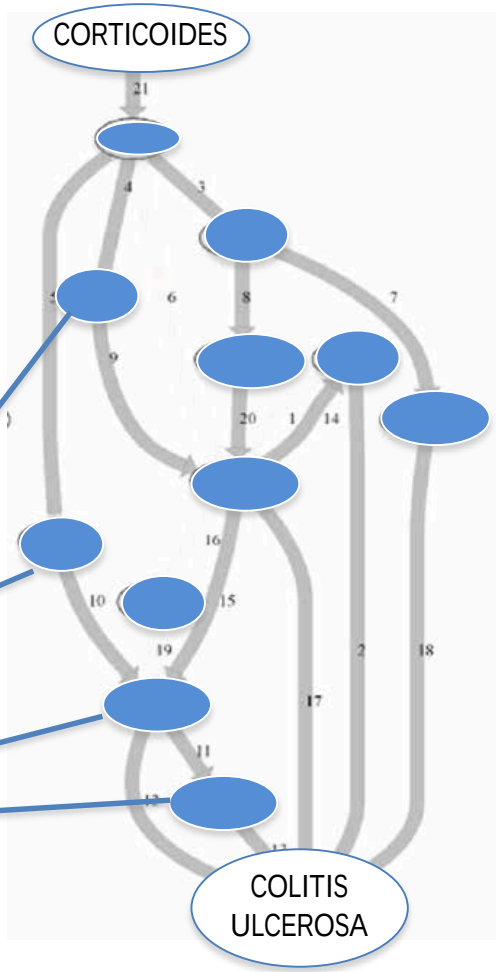
RESPONDERS




## Modelo de refractariedad



NON-RESPONDERS




Proteínas diferenciales entre los grupos

Proteínas clasificadoras de grupos

Biología de sistemas

# Selección de proteínas relevantes

- Se seleccionaron 64 proteínas
  - Proteínas diferenciales entre grupos
  - Proteínas clasificadoras de grupos

- Se aplicaron filtros (2 de estos 3 criterios):
  1) Proteínas diferenciales entre grupos
  2) Proteínas buenas clasificadores de grupos
  3) Proteínas detectadas en el análisis estadístico del transcriptoma
     - RNAm diferencial ($p < 0,05$)
     - Target de miR diferencialmente expresados

- **Finalmente 18 proteínas pasaron los filtros**

# Selección de proteínas más relevantes

| Proteínas | Diferencial entre modelos | Clasificadora de modelos | RNAm o miR diferencial | Relacionada CU | Relacionada GC |
|---|---|---|---|---|---|
| B | | ✔ | ✔ | | |
| F | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| W | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| T | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| U | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| Y | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| E | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| D | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| Q | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| H | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| K | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| A | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| X | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| Z | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| C | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| O | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| P | ✔ | ✔ | | | ✔ |
| J | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |

# Selección de proteínas más relevantes

| Proteínas | Diferencial entre modelos | Clasificadora de modelos | RNAm o miR diferencial | Relacionada CU | Relacionada GC |
|---|---|---|---|---|---|
| B | | ✔ | ✔ | | |
| F | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| W | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| T | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| U | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| Y | | | ✔ | ✔ | ✔ |
| E | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| D | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| Q | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| H | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| K | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| A | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| X | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| Z | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| C | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| O | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| P | ✔ | ✔ | | | ✔ |
| J | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |

Autofagia

Regulación GR

# Selección de proteínas más relevantes

| Proteínas | Diferencial entre modelos | Clasificadora de modelos | RNAm o miR diferencial | Relacionada CU | Relacionada GC |
|---|---|---|---|---|---|
| B | | ✔ | ✔ | | |
| F | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| W | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| T | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| U | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| Y | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| E | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| D | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| Q | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| H | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| K | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| A | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| X | ✔ | | | ✔ | ✔ |
| Z | | | | ✔ | ✔ |
| C | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| O | ✔ | | | ✔ | ✔ |
| P | ✔ | | | | ✔ |
| J | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |

Inflamación

Resistencia a GC

Angiogenesis

# Selección de proteínas más relevantes

| Proteínas | Diferencial entre modelos | Clasificadora de modelos | RNAm o miR diferencial | Relacionada CU | Relacionada |
|---|---|---|---|---|---|
| B | | ✔ | ✔ | | |
| F | | ✔ | ✔ | | |
| W | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| T | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| U | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| Y | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| E | | ✔ | ✔ | | ✔ |
| D | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| Q | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| H | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| K | ✔ | | ✔ | | ✔ |
| A | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| X | ✔ | | ✔ | ✔ | ✔ |
| Z | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| C | | ✔ | ✔ | ✔ | ✔ |
| O | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |
| P | ✔ | ✔ | | | ✔ |
| J | ✔ | ✔ | | ✔ | ✔ |

Nunca asociada a CU o GC

# Conclusión

- La aplicación de Biología de Sistemas no solo refuerza el conocimiento actual sobre la corticorefractariedad en la CU, sino que redefine los mecanismos moleculares implicados, lo que hace posible la identificación de nuevas dianas terapéuticas y/o de biomarcadores.

# “Uso de la Biología de Sistemas para caracterizar la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa”.

Juan Naves; Violeta Lorén; Arce Garcia-Jaraquemada; Miriam Mañosa; Farah Kamberovich; Eduard Cabré; Josep Manyé; Eugeni Domènech

Germans Trias i Pujol Hospital

IGTP

ciberehd