

Tema1-2.pdf



Anónimo



Biología de Sistemas



4º Grado en Ingeniería de la Salud



**Escuela Técnica Superior de Ingeniería Informática
Universidad de Málaga**

1/6

Este número es indicativo del riesgo del producto, siendo 1/6 indicativo de menor riesgo y 6/6 de mayor riesgo.

ING BANK NV se encuentra adherida al Sistema de Garantía de Depósitos Holandés con una garantía de hasta 100.000 euros por depositante. Consulta más información en ing.es

**Si entras aquí para currarte
el mínimo para aprobar,
lo tuyo es la Cuenta NoCuenta.**



Cuenta NoCuenta

Lo mínimo para organizarte y ya.

Píllala aquí



do your thing

*TIN 0 % y TAE 0 %

do your thing

Estudiamos el modelado de redes. Cuando se da una mutación, desencadena un conjunto de cambios a muchos niveles moleculares, muchos de los que falta aún descubrir.

Se ve la omica de cada una de las capas moleculares que interaccionan desde que se produce una mutación hasta que sale el fenotipo. Se hacen aproximaciones omicas.

La biología de sistemas que vemos tiene mucho que ver con las moléculas que interaccionan y pueden dar anormalidades. Vemos los principios de organización y funcionamiento en los seres vivos. Tres características son la modularidad, recurrencia y robustez, estos son los principios de organización y funcionamiento en los sistemas vivos.

La modularidad

Los sistemas vivos se tienden a organizar en módulos donde hay una mayor integración de los elementos, y esos módulos se unen para formar más complejidad. Es una red. Los nodos son **entidades biológicas** (proteínas, fenotipos, heterogénea). Si los nodos son proteínas, entonces vemos como se relacionan, o como interaccionan proteínas con fenotipos. Hay regiones más **densamente cargadas de nexos**, no hay una métrica que nos diga si es un módulo, pero se le dice módulo a las regiones más densamente cargadas de nodos o nexos. Un módulo se puede descomponer en módulos más pequeños según la densidad.

La modularidad es una característica presente en muchos ámbitos, universidad, empresa, biología, etc. Esto responde a una compartimentalización por un principio físico que domina al universo, y es accelerating networks. La complejidad en la evolución ha necesitado tiempo para aparecer. Se ha necesitado tiempo, por lo que tenemos que saber que ir de un elemento simple a otro más complejo lleva tiempo. El principal problema de cualquier sistema que tenga que interaccionar entre distintos elementos lo podemos pensar como una molécula que al menos puede interaccionar con ella misma. Hablamos de sistemas integrados, donde deben colaborar elementos con otros elementos (proteínas entre sí, un comerciante con su cliente, etc.). Todo tiene que ver con la integración, somos organismos integrados, todo está integrado y hay organización modular. Si la proteína se mueve y hay más, choca con las demás. De ese choque o unión no sirve nada, pero chocan. La proteína interacciona con ella misma. La **complejidad** la medimos por el **número de elementos** que entran en el sistema integrado. Eje y: número de interacciones posibles (no útiles, sino posibles), las interacciones inútiles son ruido. Eje x: número de elementos que entran en el sistema integrado para aumentar la complejidad. Aumentamos la complejidad porque somos así capaces de hacer más funciones eficientemente. Se suma un elemento (dos partículas en el sistema) y **la complejidad pasa de uno a dos, teniendo 3 interacciones posibles**, cada uno consigo mismo y entre ellos dos. Se suma un tercer elemento y ya tenemos 6 interacciones posibles y complejidad 3. **así el número de interacciones crece exponencialmente a medida que aumentan los elementos** y no es eficiente. **Hay tanto ruido que la eficiencia baja**. Entonces hay que poner barreras, **compartimentos**. Si tengo una empresa llena de gente, no puedo trabajar por el ruido, entonces divido en departamentos. **Con compartimentos podemos aumentar la complejidad y quitar ruido**. Se hacen módulos. La ley será más fuerte a más integrado el sistema. Si en un ordenador las salidas tienen que conocer lo que hace cada parte del sistema, es muy integrado. En internet no necesito que todos los ordenadores sepan lo que hacen los demás ordenadores, y tiene menos integración, pudiendo ser más grande.

Tiene sentido que haya elementos más integrados entre sí, hagan la función y después interaccionen con otros sistemas cuando se necesario y con causas preestablecidos, no sin ningún sentido. El módulo tiene una función concreta y está integrado con toda la célula, organización modular de sistemas complejos, **cuanto más complejo más modular**.

La recurrencia

(CERTIFICA TU NIVEL → DE INGLÉS **B1-B2 Y C1**



Past



YES

DO YOU
SPEAK
ENGLISH?

QUE NO TE PILLE EL TORO...

Somos Centro Examinador, certifica tu nivel
de Inglés **B1- B2 - C1** en tan **solo 48 horas**.

Reconocido por las Universidades.



Matricúlate AHORA



Biología de Sistemas



Comparte estos flyers en tu clase y consigue más dinero y recompensas



Banco de apuntes de la

WUOLAH

- 1** Imprime esta hoja
- 2** Recorta por la mitad
- 3** Coloca en un lugar visible para que tus compis puedan escanar y acceder a apuntes

- 4** Llévate dinero por cada descarga de los documentos descargados a través de tu QR



La recurrencia quiere decir que vemos **patrones de funcionamiento**. Uno de los principios de la biología es que si hay un circuito para activar o retroalimentar, este se repite. Son **circuitos recurrentes**. La principal fuente de sistemas genómicos para incrementar la complejidad es la **duplicación** génica o de regiones genómicas. El genoma se forma por duplicaciones internas, esos genes que se parecen forman familias génicas que salen de duplicaciones. **Ortólogos** son genomas parecidos en otra especie, **homólogos** dentro de un mismo organismo. Dentro del genoma humano, la familia de genes más frecuente o más numerosa es la relacionada con **receptores olfatorios** y otros, y el segundo el de **proteínas quinasas**. En las quinasas son como 500 genes que salen todos de una duplicación, y cada uno tiene funciones distintas en distintos procesos. La evolución hace **réplicas de lo que funciona**, replica y evoluciona a partir de ella para ver si puede hacer funciones distintas o mejorar funciones. Si tenemos un sistema que su origen es una copia y la replicación de la copia, es un sistema recurrente. La replicación puede ser una forma mejorada de la original, es recurrente.

TCS domains: tenemos la membrana con un sensor capaz de unirse a moléculas, sentir lo que hay del otro lado de la membrana y transmitir una señal a través de la membrana. El sensor se une a proteínas que transducen la señal y activan genes con una función determinada. Si en el exterior aparece glucosa que antes no había, tenemos que usar los genes para ello. Tenemos un sensor de glucosa que regula, a más glucosa, más expresión. Es un sistema de transducción de señal de dos componentes, el sensor en la membrana y el de dentro que transduce la señal para expresar genes. Tenemos el sensor de glucosa y se duplica, del nuevo podemos hacer ensayos y sentir la lactosa. **Al duplicarse, el sistema aumenta su complejidad**, manteniendo sus funcionalidades, **y es recurrente**, se repite el patrón. Lo más común es que se coja lo que ya funciona y de ahí se ensayen cosas nuevas, no suele ser de cero.

La robustez

La robustez es que los sistemas vivos son **resilientes y capaces de adaptarse a perturbaciones** del entorno e internas. Por ejemplo, una mutación genética, cuando se produce una mutación genética hay una respuesta, ya sea en células somáticas o gaméticas.

Una de las posibilidades de la resiliencia es, tenemos dos vías para generar un producto, si una se estropea, el flujo continua. Si la proteína tiene una función y una mutación hace que la función deje de funcionar, el individuo tira para adelante con otra vía. La robustez y resiliencia tienen que ver con la **duplicidad**, somos diploides para resistir las mutaciones. La vida es un óptimo local y no absoluto. El organismo comienza a tener robustez en el momento que tiene dos copias.

Otra fuente de robustez es que, en distintos loci, hay genes de la misma familia. Se copian, y los genes nuevos mantienen algunas de las funciones del original, entonces si el original se estropea, tenemos con que tirar. El 50% de los genes codificantes en el humano tiene uno o más genes paralogos. La evolución se basa en copiar lo que funciona e innovar sobre eso.

El 80% de los genes asociados a problemas genéticos tiene parálogos. Los genes que no tienen copia no sobreviven. El enfermo es un superviviente, le metes leñazo a un gen y tira para adelante.

La homología entre secuencias de proteínas o ADN se define en términos de ascendencia compartida. Dos segmentos de ADN pueden tener ascendencia compartida debido a un evento de especiación (ortólogos) o un evento de duplicación (parálogos).

Muchos genes paralogos retienen función del que es copia, lo cual nos hace mas resilientes. En los experimentos en Drosophila, los genes con más copias son más viables al hacer una mutación sobre ellos. A veces se hace una copia y el gen se silencia. Tenemos muchos pseudogenes y regiones no codificantes. Todo es para regular, la regulación puede ser decisiva. La epigenética es un interruptor fijo.

Cuando los sistemas aumentan su complejidad, tienen un factor. Una forma de conseguir sistemas más complejos es la organización (en una empresa ejecutivos, controllers, jefes de área, que su función no es producir concretamente, sino que organizan el trabajo). Las capas de regulación aumentan con la cantidad de elementos. Regulamos cuando se expresa un gen y donde. Cada célula no expresa todos los genes al mismo tiempo, porque si no muere por ruido. Tiene que haber todo un sistema de regulación que dependiendo del momento celular y del sitio controle. Se necesita todo un complejo molecular solo para la regulación.

Transcriptómica

La capacidad de adaptación, tenemos que adaptarnos a cambios que pueden ser muy prolongados en el tiempo, medianamente o cortos en el tiempo. Una de las **fuentes genéticas de adaptación** es la **mutación**. Hay respuestas fisiológicas, como tiritar por el frio, eso no es de expresiones de genes sino inmediata. Luego hay respuestas como la de ir al gym mucho tiempo, y es una **respuesta transcriptómica**, el cuerpo necesita sintetizar más miosina, actina, oxígeno, etc. El genoma no cambia, sino la transcriptómica, aumenta la expresión de unos genes.

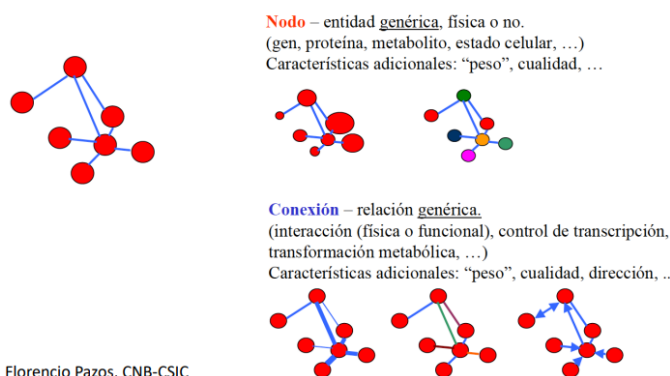
La transcriptómica es una forma de ver lo que está funcional en un momento dado, lo que se lee en el momento. Esta es una fuente de adaptabilidad muy importante. Tenemos el mismo genoma y el potencial de ponernos fuertes. Fenotípicamente podemos cambiar mucho.

Las interacciones entre elementos se representan con un modelo matemático.

El modelo matemático que vemos y que está siendo importante es el modelo matemático de redes. La red se representa por nodos, entidades que pueden tener cualquier atributo. En nuestro caso son nodos con atributos biomédicos. Tenemos entidades que son moleculares o síntomas, fenotipos, funciones, todo se puede relacionar. Un nodo puede ser la regulación del ciclo celular (función) y asociarse mediante nexos a genes.

Red

Representación de un determinado fenómeno como entidades (nodos) unidos por relaciones (conexiones, aristas)



Tu carrera
te exige mucho,
nosotros **NADA**.



ING BANK NV se encuentra adherido al Sistema de Garantía de Depósitos. Resaltado con una garantía de hasta 100.000 euros por depositante. Consulta más información en ing.es

1/6

Este número es indicativo del riesgo del producto, siendo 1 el indicativo de menor riesgo y 6 el de mayor riesgo.

¡Me apunto!

*TIN 0 % y TAE 0 %.

Cuenta NoCuenta, la cuenta sin comisiones* que no te pide nada.

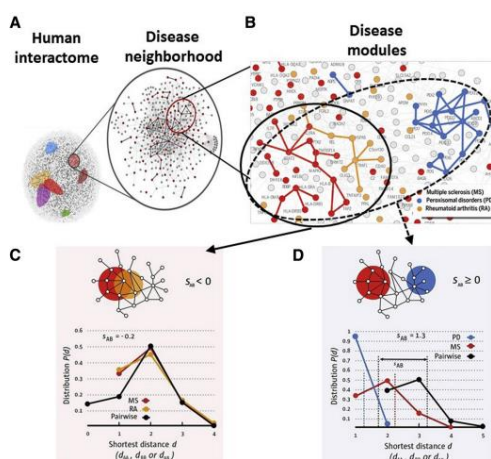
Las redes pueden tener muchos formatos. Pueden ser matrices (red de adyacencia con ceros si no hay interacción), dendogramas o árboles filogenéticos que miden similitudes y conectan nodos (la longitud de la conexión representa cuan relacionados están), grafos, lista de pares. Dependiendo de la aproximación, la red puede ser de regulación si son transcriptómicas, pueden ser metabolómicas, genómicas, proteómicas, etc.

Si asociamos distintos fenómenos tenemos **comorbilidad** (proteínas y fenotipos en la misma red, por ejemplo).

Cuando secuenciaron el genoma vieron que había pocos genes, como 20 mil. Les pareció sorprendente porque el ser humano es muy complejo funcionalmente y se pensaba que un gen tenía una función, por tanto, teníamos que tener muchos genes.

Con el primer genoma se dio la representación de los genes, su relación entre sí y con las enfermedades. Cuando hay conexiones genéticas vemos que los genes interactúan y generan enfermedades. Este es otro paradigma que se desmiente, se creía que un gen se asociaba a una enfermedad, pero la realidad es que pueden interactuar entre genes para producir una enfermedad.

Se aplican métricas para ver las relaciones genéticas entre enfermedades. Se ve un mapeo del interactoma genético en A, con un zoom a regiones donde los nodos son los genes y el color del nodo hace referencia a la enfermedad en la que se ve implicado (nodos de un mismo color se implican en una enfermedad en concreto). En B vemos la relación genética entre genes apreciando que la enfermedad amarilla está más cerca de la roja que de la azul, esto permite valorar si las enfermedades tienen una intersección en los sistemas genéticos que las producen. Se mide la distancia entre pares de conjuntos, de los nodos de una enfermedad con los de la otra. En C esta la distancia, el rojo y amarillo están más cercanos que rojo y azul.



Se puede hacer una métrica automatizada para encontrar cercanía o similitud entre patologías. Hablamos de la distancia en términos de interacción entre genes, no de cercanía en el genoma.

Se juntan pacientes con fenotipos parecidos que además se asocian con algún problema genético. Las tecnologías de diagnóstico genético ayudan a encontrar mutaciones. Se intenta encontrar mutaciones asociadas al fenotipo patológico del individuo. El **diagnosis rate** es bajo, lo que quiere decir que tenemos mucho potencial para secuenciar DNA pero el diagnóstico



WUOLAH

genético es muy difícil porque nos falta conocimiento. Un diagnóstico rate de 31% nos dice que de cada 100 pacientes, solo 31 son diagnosticados genéticamente, a los demás no se les encuentra una variante genética asociada a su fenotipo. Se usa un grupo de pacientes con los mismos síntomas para comparar e intentar resolver la incógnita. Con distintas tecnologías se intenta ver si se encuentra la mutación. **De los 100, todos tienen problemas genéticos seguro, pero solo 31 son diagnosticados porque nos falta conocimiento.** El 31 es una sobreestimación, porque es que **se encuentra una mutación que se puede asociar al fenotipo, pero no hay una prueba funcional aún.** Hay que replicar la mutación en una rata y ver si aparece el fenotipo o en células del paciente revertir la mutación y ver si se revierten los síntomas.

Ejemplo de error de diagnóstico genético:

Un paciente pediátrico latino llega mal del corazón y le encuentran una mal formación que asocian al genoma. **Ven su genoma y encuentran una variante rara** de una proteína asociada a la fisonomía del corazón. Este es un diagnóstico genético. Buscan en el linaje que otros familiares tienen esta mutación. Hacen el screening, lo someten a una dieta preventiva, asesoramiento genético, si tuviesen hijos estarían interesados en ver el genoma y desecharlo si tiene la variante genética.

Era una variante rara. Se buscan variantes raras para asociar a patologías porque el hecho de estar en baja proporción en la población quiere decir que la variante fue seleccionada negativamente por la selección natural. Entonces era una variante rara, al comparar el genoma del latino con el de europeos. Al compararlo con una base de datos de latinos, vieron que no era una variante rara. Y lo habían diagnosticado mal, **hace falta una validación funcional para estar seguros de un diagnóstico genético.**

Coste por megabase secuenciado de DNA.

Hay un movimiento exponencial. La ley de Moore se refiere a los procesadores que duplican su capacidad por año. La ley de Moore dibuja una recta en una escala logarítmica. A partir del 2007 se siguió la ley de Moore, pero el coste empezó a caer, porque por 300 dólares se secuencian un genoma completo, y se lo puede permitir mucha gente. Hay una explosión de secuenciación y lo que se puede ver, desde RNA hasta DNA y al revés. Somos capaces de producir muchos datos por poco coste en genoma y en transcriptómica. Esto nos da un gran acceso a datos, conocemos el código genético y podemos saber si hay genes codificantes comparando con proteínas, mediante homología con ordenadores. Partimos de reads, vemos regiones conocidas, donde hay codón de start y stop, señales, vemos la estructura, todo eso nos permite hacer una anotación mediante comparativas y conocimiento de las regiones del genoma y sus funciones. Podemos saber las proteínas que codifican los genes y muchas otras cosas. Eso lleva a que el coste baje y los genomas secuenciados sean muchos más.

Hay cosas que pasan a nivel de epigenómica, el gen está perfecto, pero se apaga en heterocromatina y no se expresa. Entonces con la secuenciación no vemos el problema. Para ello hay que ver el transcriptoma. Miramos a nivel de transcriptoma. Pero si el gen se expresa, y le falta una unión a la proteína producida, no basta con transcriptoma. Nos falta mucho conocimiento.

La biología de sistemas ayuda a afrontar la ignorancia, el reduccionismo y la medicina de precisión. Es útil extrapolar, reducir, estudiar lo pequeño, pero también es importante estudiar otros niveles que implican muchas funciones.

Estudiamos una rama de la biología de sistemas que se desarrolla y aplica en biología molecular y biomedicina. Hay otras aplicaciones como la dinámica molecular que simula según reglas cómo evolucionan las moléculas, como interaccionan entre sí, etc. Pero esas simulaciones están limitadas para reflejar realmente cosas reales, porque se necesita supercomputación para simular sistemas complejos, y las aproximaciones estadísticas por ahora son muy limitadas. Se estuvo 60 años para predecir la estructura 3D de una proteína. Estas simulaciones generan hipótesis que fallan.

Por tanto, la **biología de sistemas asociada al estudio de alteraciones moleculares que afectan a la biomedicina** es la disciplina que usa modelos de redes para tratar de disminuir la ignorancia. Es una herramienta para explorar el espacio de herramientas. Permite generar una descripción de niveles que no son puramente los elementos por separado. El reduccionismo dice que descompongas un elemento en sus partes y si conoces el funcionamiento de sus partes por separado, conoces la función del elemento, y es mentira. La **medicina de precisión** se refiere al paciente, medicina que estudia molecularmente a uno mismo como paciente en todos los ámbitos posibles, recopila información y compara con bases de datos de otros pacientes, para saber cuál es el mejor tratamiento para vos.

En el covid, el agente que afecta es el mismo, pero los síntomas de las personas eran distintos, algunos no sentían nada, otros tenían fiebre, etc. Eso se debe a la variedad genética en la población. Las medidas se implementaron en base al consenso de población, pero si salías del rango, no te servía, no todos responden igual a la medicina y al virus. La medicina de precisión caracteriza una persona en todos los niveles lo más detalladamente, integra esa información y dice el síntoma que vas a tener cuando te infecte el virus.

La farmacéutica no tiene en cuenta esa variabilidad, sino que vende para la mayoría de la población. Por ejemplo, la dosis máxima se establece para que no muera nadie, viendo los que menos toleran ese medicamento. Pero la medicina de precisión estratifica, y descubre que los hipersensibles tienen una variante. Se hace farmagenómica en un paciente y se le dice cuánta dosis puede tomar.

Ignorancia

Conocemos entre el 20 y 30% de las interacciones entre proteínas del interactoma humano. Hay un 80 a 70% que no conocemos. Conocemos casi un millón de interacciones entre genes del humano, pero 85 mil interacciones del ratón. Faltan muchas interacciones por conocer también de otras especies.

En los organismos que no son modelo de estudio desconocemos todo. Hay un parásito que no somos capaces de cultivar y no conocemos nada de él.

Entre 2021 a 2022 creció mucho el número de interacciones conocidas en humanos, y casi nada del resto de organismos.

Ignoramos mucho de modelos que son fundamentales y además nuestra tasa es desigual porque ponemos más hincapié en conocer las interacciones del genoma humano que el del ratón.

Hay mucho conocimiento en genómica y transcriptómica, pero poco en proteómica, interactómica...

- Predicción de nuevas funciones de proteínas en base a su contexto de interacciones.

Si modelamos las interacciones conocidas, podemos ver asociaciones entre elementos de esas redes de asociación. Vamos a **identificar interacciones** entre moléculas, genes, proteínas, modelamos la red y dentro de la red reconocemos **módulos funcionales**.

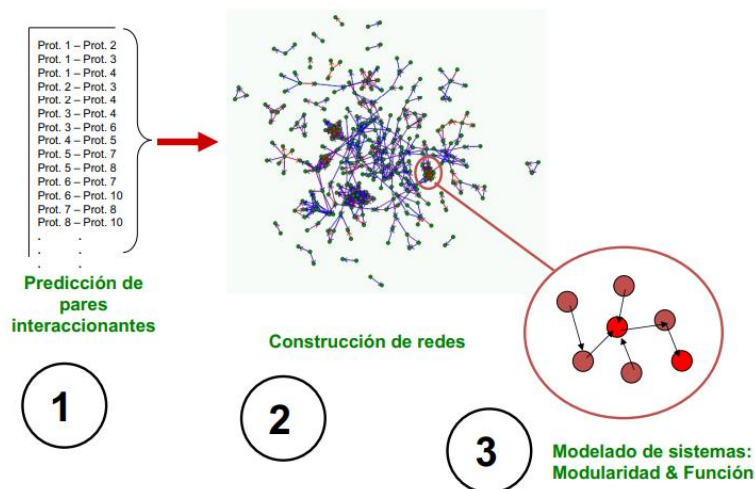
Tenemos dos genes o dos proteínas que no sabemos que hacen. A través de la red hacemos una hipótesis sobre su funcionamiento. Las redes de asociación nos pueden dar información sobre lo que ignoramos.

Si vemos solo un punto en la red, tenemos todas las posibilidades del espacio de exploración, no sabemos qué hace el elemento. Pero si sabemos con qué otros elementos se asocian, y se asocia con elementos de los cuales si conocemos su función. Entonces sirve para explorar nuevas funciones. Solo con un punto tenemos todas las posibilidades, pero con las asociaciones, **dirigimos la identificación del elemento**.

Esta es una de las principales funciones de la biología de sistemas: la **generación de hipótesis** sobre las funciones que subyacen y los elementos implicados en esas funciones. Genera modelos y por asociación con elementos de los cuales conocemos la función de algunos, podemos dirigir el experimento a realizar. Da la pista sobre en qué contexto está realizando su función.

Nos ayuda a explorar el espacio de interacciones generando hipótesis dirigidas, aumentando la eficiencia al explorar el espacio, identificar y darle sentido a los elementos.

MODELADO DE SISTEMAS: construyendo paso a paso



Enfoque holístico en lugar de reduccionista

Hay funciones que no podemos ver si no está el conjunto entero. La visión reduccionista divide algo complejo en sus elementos básicos. Si dividimos un reloj, vemos engranajes, que no tienen una función por ser engranajes, sino por conectarse entre sí, entonces cuesta saber cómo funciona algo viendo solo sus partes.

Cuando se empezó a secuenciar genes, se hicieron experimentos donde iban a un organismo y a distintos individuos le sacaban un gen y lo observaban. Pero aquí es donde se vio que no se puede asociar un gen con una función, o una mutación con un fenotipo. Podemos

Lo que te pide esta cuenta es lo mismo
que hiciste el finde que dijiste que te
ibas a poner al día **NADA.**



WUOLAH
El Banco de España ha otorgado al Banco de España la calificación de máxima solvencia con una garantía de pago del 100% otorgada por depositarios. Consulta más información en log.es

1/6

Este número es indicativo del riesgo del producto, siendo 1 el indicativo de menor riesgo y 6 el de mayor riesgo.

¡Píllala aquí!

*TIN 0 % y TAE 0 %.

Cuenta NoCuenta, la cuenta sin comisiones* que no te pide nada.

reconocer un ortólogo en otra especie, si para la levadura hacemos el knock out y muere, esperamos que el knock out en ratón haga que muera.

El mismo gen ortólogo muy conservado, tenía un efecto distinto en un organismo y otro, siendo el gen y la proteína los mismos en ratón y levadura. De hecho, si a una levadura sin el gen se le ponía el gen sacado de ratón, la levadura volvía a tener la función.

Entonces un gen para una función no es cierto. Hay muchas cosas que no se pueden explicar con aproximaciones reduccionistas.

Hay **propiedades emergentes donde las partes son importantes**, pero no dependen de las partes. A medida que avanzaron los estudios, se fueron encontrando socios interaccionantes para los genes. Incrementa el número de interacciones que se conocen. Tenemos genes codificantes y no codificantes, **se asintotiza la cantidad de genes descubiertos, pero no la cantidad de interacciones conocidas**. Así se ve que no es un gen una función.

Es importante conocer el vocabulario de un idioma para saber el idioma, pero no es suficiente para dominarlo.

Las funciones se definen a nivel de las interacciones entre genes, y no a nivel de los genes. Los genes se limitan y las interacciones no.

Si pensamos en los genes como palabras y las interacciones como frases, con las mismas 5 palabras podemos hacer 2 o más frases distintas que signifiquen otra cosa, solo cambiando su orden. Entonces además de tener interacciones entre genes, los mismos pueden interaccionar de distinta forma para hacer distintas funciones. Tenemos que completar el diccionario de genes, y conocer y entender su literatura, hay muchas funciones que no dependen de los genes, sino de como interaccionan los genes. Hay funciones que no solo dependen de las proteínas sino de como interaccionan estas.

La proteína **actina** tiene muchas interacciones y mutaciones asociadas que producen enfermedad. La actina polimeriza formando cordones muy resistentes, forma cuerdas. Esa es su función. **A través de su función no podemos entender su implicación en procesos biológicos y por ende en enfermedades genéticas**. Por ejemplo, si tenemos un problema para regenerar vasos sanguíneos, o que te rascas y se te sale la piel, no son enfermedades iguales. Solo sabemos la función a priori de la actina, nos ayuda a entender el proceso, pero **la actina está implicada en muchos tipos de interacciones** distintas. Por ejemplo, está implicada en la contracción muscular, asociándose a otras proteínas. Podríamos tener un problema de falta de tono muscular. También se asocia a la unión entre células para formar tejidos, es como un pegamento o cinturón al que se unen las células, si falla tenemos problemas tisulares, se escama la piel... O también se pueden tener los dos problemas. Se implica también en motilidad celular, cierre de heridas y cáncer. La citokinesis y división celular, regenerar tejidos. Si tenemos la función de la actina totalmente destruida no vivimos, pero tenemos paralogos y podemos cubrir la función. La patología es cuando tenemos la función dañada y se cubre con el otro alelo, para vivir, pero con la patología.

La actina se implica en muchas funciones. Con un gen que produce una proteína, podemos hacer muchas funciones en combinación con otras proteínas.

La priorización genética viene del reduccionismo, coge todos los genes y ordena del de más variación de expresión al de menos. Pero no es posible rescatar la función original solo mirando el gen. Identificamos propiedades emergentes que no están presentes en las partes.



do your thing

WUOLAH

Medicina de precisión

Dice que no hay enfermedades, sino enfermos. Que la interpretación de la enfermedad se debe hacer mediante la observación del enfermo, porque hay tantas enfermedades como enfermos. Llega un virus nuevo a una población con una variabilidad innata, a algunos los mata, otros los afecta y otros no les hace nada. Hasta ahora no era posible hacer un estudio personalizado porque era muy costoso. El primer genoma fueron miles de millones y no se podía aplicar a toda la población. Ahora es cada vez más posible.

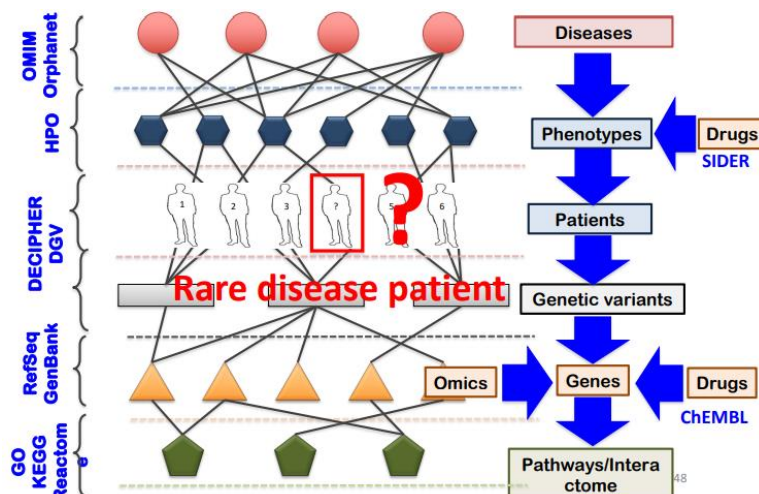
Los medicamentos le hacen bien a una persona de cada muchas, por la variación genética. En el cáncer es donde más se está usando la biología de sistemas.

Vemos una variante y sabemos que el tumor va a responder muy bien a cierta terapia. Se le puede encontrar una explicación, vemos si el tumor no está preparado para combatir cierto fármaco. Pero no solo se lo damos al tumor, sino a todas las células, que son todas parecidas. Entonces combatimos al tumor, pero fastidiamos al resto de células. Se busca estratificar las variaciones genéticas para hacer terapia dirigida y personalizada. Sino hay pacientes a los cuales el medicamento ni les quita el tumor y encima se los carga.

Tenemos bases de datos de HPO, variantes, genes. Esta estandarizado, hay que seguir estándares para publicar en bases de datos de pathways o genes. Se intenta plasmar en estas bd las interacciones o pathways entre genes.

Si tenemos el fenotipo de un paciente, podemos hacer toda la búsqueda para ver qué enfermedades están relacionadas. Son recopilaciones universales de toda la información obtenida por la comunidad científica y médica.

Podemos coger al paciente, hacerle una línea celular, transcriptómica, analítica, hacer neuronas, organoides, etc. Esa información procede del paciente y puede estar en el ámbito de la omica, asociada en gran parte a los genes, pudiendo integrar la información del paciente en la base de datos. Se le puede también asociar fármacos, en la base de datos de fenotipos o de genes. En una de fenotipos (**SIDER**) se asocian los medicamentos y sus efectos secundarios y principios activos. **ChEMBL** explica como los medicamentos interaccionan con proteínas y genes.



Hay medicamentos que se empiezan a usar por algo y se descubre que funciona para otra cosa, entonces ocurre el reposicionamiento del fármaco, lo cual es más fácil porque ya pasó todas las regulaciones y puede tratar otras enfermedades.

La homogeneización y fenotipado de coortes (pacientes) es un reto. No se comparten datos, o si se suben pacientes a bases de datos, se ocultan algunos datos fenotípicos porque no quieren que les pisen la investigación.

Las redes semánticas tienen que ver con las relaciones entre pacientes, sus fenotipos y las enfermedades. Una enfermedad es igual a un sumatorio de fenotipos, puede haber enfermedades que compartan el mismo fenotipo, por ejemplo, enfermedades infecciosas o autoinmunes que generan fiebre, pero las distinguimos porque la fiebre se asocia a distintos fenotipos. **Una enfermedad se puede asociar a uno o más fenotipos.** Puede ser una enfermedad con 150 fenotipos, se dice que es una **enfermedad mal segmentada**, porque metieron en el mismo cajón a muchos pacientes. No es que un paciente tenga 150 fenotipos, sino que juntaron los de muchos pacientes con esa enfermedad.

En las redes semánticas se pueden buscar métricas para asociar enfermedades a fenotipos, ver si los fenotipos coinciden en pacientes, si los perfiles fenotípicos son lo suficientemente parecidos para formar una corte, etc.

Para hacer similitud semántica en un ordenador necesitamos **homogeneizar el vocabulario**, de manera que al mismo fenómeno se le llame de la misma manera y tenga un identificador. Para esto necesitamos **ontologías**.

HUMAN PHENOTYPE ONTOLOGY (HPO)

The **human phenotype ontology** es una db con todos los términos fenotípicos conocidos registrados uno a uno. además, tiene desde términos generales, sus términos hijos y subtipos, es una jerarquización de términos que son síntomas, desde **descripciones generales a otras más específicas**. Es un **vocabulario estandarizado, ordenado y jerarquizado**. Coje cada fenotipo de las enfermedades que están registrados en la ontología, registra la palabra. Es una ontología que se basa en observaciones clínicas y medicas de muchos indoles, se jerarquía en distintos dominios de la ontología. Dentro de cada dominio tiene su desarrollo.

Los términos pueden quedarse obsoletos y ser retirados o aparecer nuevos para nuevos síntomas. se persigue tener un vocabulario comun, ordenado y estandarizado. A cada termino se les da un id numerico y es mas fácil buscarlos y compararlos.

Con los mismos términos podemos anotar. La ontologia es todo el conocimeinto de fenotipos. La anotación es, de entre todos esos términos, los que observamos en el paciente. O el sumatorio de fenotipos que definen una enfermedad dada. También podemos asociar un gen, entonces se anotan genes, pacientes y enfermedades. Una vez anotados a la ontologia, comparamos entre ellos y ver si tienen manifestaciones fenotípicas parecidas. En base a la similitud de los perfiles fenotípicos podemos ver a que síndrome puede parecerse lo que tiene un paciente.

Llega un paciente con anormalidad de la fisiología de la tiroides, entonces mandan a hacer una prueba bioquímica y sale alta la ft3, lo cual es un segundo fenotipo. Vemos que tiene retraso motor y cuarto fenotipo le cuesta caminar. Vemos una comorbilidad entre los últimos dos fenotipos, pueden estar relacionados, pero no significa que el problema de caminar vaya

siempre de la mano de retraso motor. Es fundamental **fenotipar profundamente** porque si nos falta uno nos podemos equivocar.

Hay bd (**monarch**) donde ponemos fenotipos y nos dicen las enfermedades que pueden ser. Esto es **redes semánticas**, mira genes y enfermedades, incluso en otras especies, que manifiestan fenotipos parecidos. Sugiere los matches con enfermedades. Los valores de similitud se basan en métricas usadas para encontrar las relaciones de similitud.

El cohort analyser mira si una cohorte está bien hecha. En las semánticas, en base al fenotipo se mira que enfermedad puede afectar.

En **redes fenotipo genotipo** se mira el fenotipo y se piensa que genes pueden estar afectados. **Decipher** tiene pacientes. Si tenemos un solo caso de una enfermedad es difícil, porque no podemos formar cohortes y cribar. Como la genética es variante, si tenemos más de un paciente con la misma mutación y fenotipo, podemos aproximar estadísticamente que esa mutación es la causa. Decipher hace un nodo central donde clínicas u hospitales especializados pueden subir datos. encuentran pacientes con enfermedades raras y los meten, si se suben pacientes con el mismo fenotipo y mutación genética, se hace una cohorte.

Cada paciente debe estar fenotipado en HPO y a nivel de una prueba genética. La mayoría son pacientes no diagnosticados con síndromes raros.

El HPO se pide si o si, si hay genotipo ayuda al diagnóstico, sabiendo las regiones afectadas podemos saber los genes afectados y saber si forman grupos funcionales o pathways, así sabemos si aplicar terapia génica, etc.

Cuando tenemos los pathways donde los genes afectan a la función, hacemos comunidades fenotipo-genotipo.

La **comorbilidad entre fenotipos** es si tienden a aparecer juntos o no. un **cuadro sindrómico** es un cuadro complejo fenotípicamente y exclusivo de un paciente.

En redes de comorbilidad, vemos si dos síntomas aparecen juntos más de lo normal. Es un modelo de comorbilidad. Por ejemplo, redes de comorbilidad para enfermedades neuromusculares. Clusters de comorbilidad y su asociación funcional. Se logra después asociar clústeres de comorbilidad a enfermedades.

Hay fenotipos que permiten un diagnóstico diferencial. Por ejemplo, en los clusters donde está la macroglosia, se asocia a una proteína, y cuando no está, a un complejo. Tenemos un pathway con una manosa que activa unas proteínas. Si se afecta la manosa a nivel alto, aparece el fenotipo de la macroglosia, pero si la manosa se afecta a mas bajo nivel del pathway, no sale el fenotipo de la macroglosia.

Podemos incluir las omicas, para ver que genes cambian su expresión entre sanos y enfermos de la cohorte. Así intentamos saber las causas genéticas de la enfermedad y cómo influye la enfermedad en la red. Vemos expresión diferencial, genes que presentan la expresión cambiada con respecto a sanos. Y además de ver la expresión cambiada, vemos que funciones pueden afectar esos genes.

System pharmacology busca el tratamiento personalizado de fármacos.

Nos llega el paciente y metemos uno de los fenotipos en omim. Nos salen miles de entradas entre genes y síndromes asociados al fenotipo, entonces es un fenotipo general y no nos permite filtrar enfermedades. Entonces buscamos con dos fenotipos y salen menos. Metemos

Cuenta NoCuenta, la cuenta sin comisiones* que no te pide nada.



do your thing

Tu carrera
te exige mucho,
nosotros **NADA**.



ING BANK NV se encuentra adherido
a Sistema de Garantía de Depósitos
Reservado con una garantía de hasta
100.000 euros por depositante.
Consulta más información en [ing.es](#)

1/6

Este número es indicativo del riesgo del
producto, siendo 1 el indicativo de menor
riesgo y 6 de mayor riesgo.

¡Me apunto!

*TIN 0 % y TAE 0 %.

tres fenotipos y sale una sola entrada. Pero puede pasar que haya más fenotipos. Vemos en esa enfermedad los genes involucrados y estudiamos en el paciente si el gen está afectado. Puede no tener el gen afectado, entonces estudiamos la ruta afectada. Puede pasar que en esa enfermedad este estudiado un gen, pero no otro, entonces descubrimos que otra enzima está afectando la misma ruta y causa la misma enfermedad.

WUOLAH