

FACTORS MOL·LECULARS DE PREDICCIÓ DE RESPOSTA ALS ANÀLEGS DE SOMATOSTATINA EN PACIENTS AMB ACROMEGÀLIA.

ANÀLISI AMB TÈCNIQUES D'INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL.

M Marques-Pamies¹, J Gil¹, M Sampedro¹, M Jordà¹, S Webb¹, G Serra¹, C Fajardo¹, A Picó¹, I Bernabéu¹, I Salinas¹, G Obiols¹, M Marazuela¹, M Puig-Domingo¹

¹Grup d'investigadors REMAH

INTRODUCCIÓ. TRACTAMENT MÈDIC DE L'ACROMEGÀLIA

Resposta variable als anàlegs de somatostatina (SSA) → 50% de resposta



Tractament mèdic personalitzat

Puig Domingo M. (2015). Clin Endocrinol (Oxf). 83(1):3-14
Ezzat S et al. (2019). Endocr Pract. 25(4):379-393



INTRODUCCIÓ. FACTORS MOLECULARS PREDICTORS DE RESPOSTA

Heat map de gens relacionats amb la resposta als SSA

REMAH (n = 71)

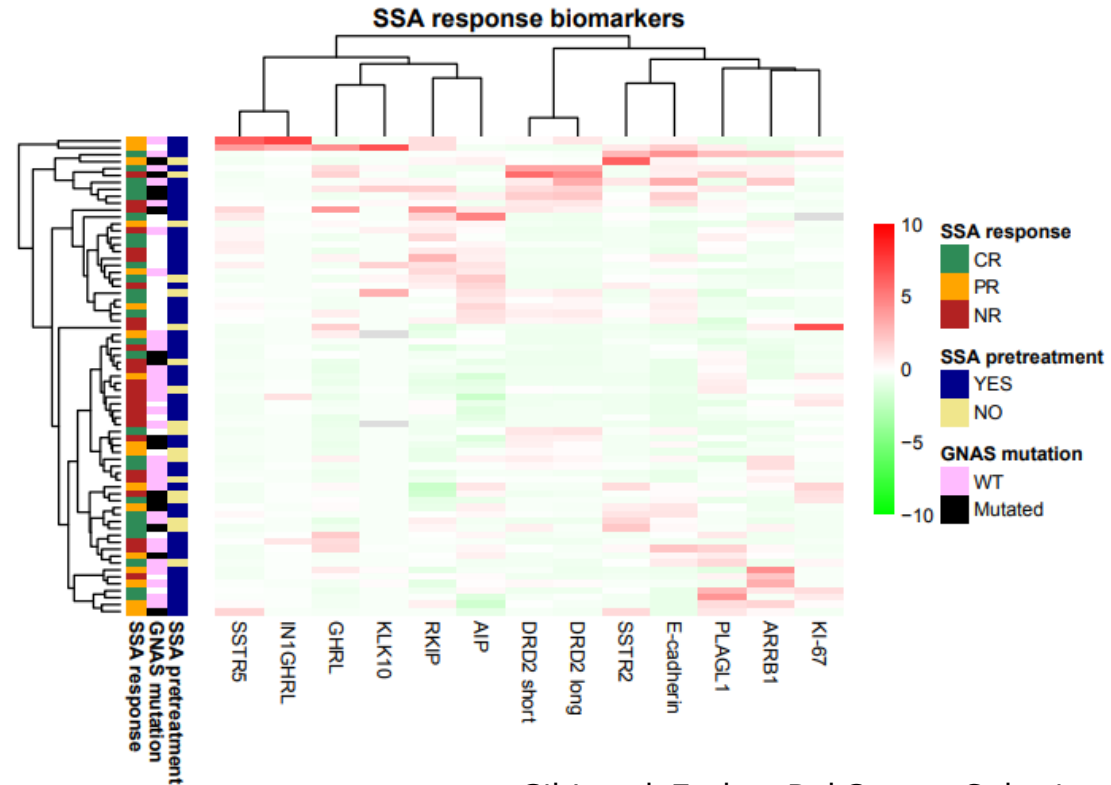
- Alacant
- Catalunya
- Madrid
- Santiago de Compostela

Endocrinol Nutr. 2016;xxx(xx):xxx-xxx



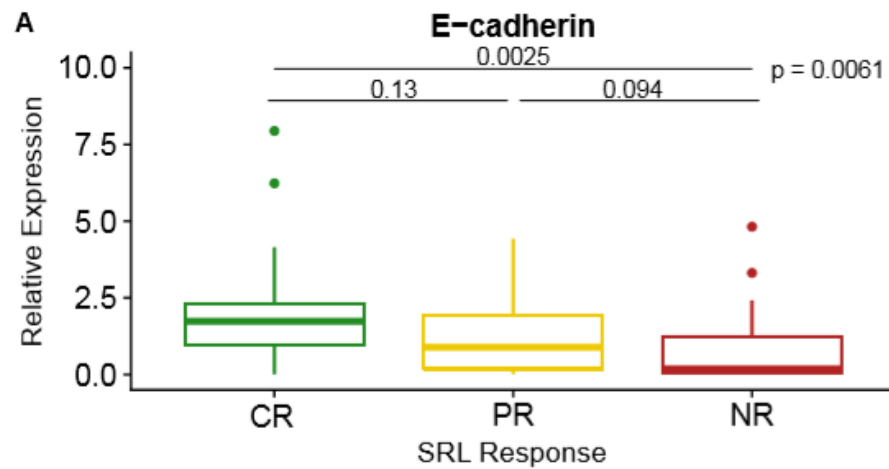
ORIGINAL

El Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH): una apuesta de futuro de la Endocrinología española por la medicina individualizada y la investigación traslacional



INTRODUCCIÓ. FACTORS MOLECULARS PREDICTORS DE RESPOSTA

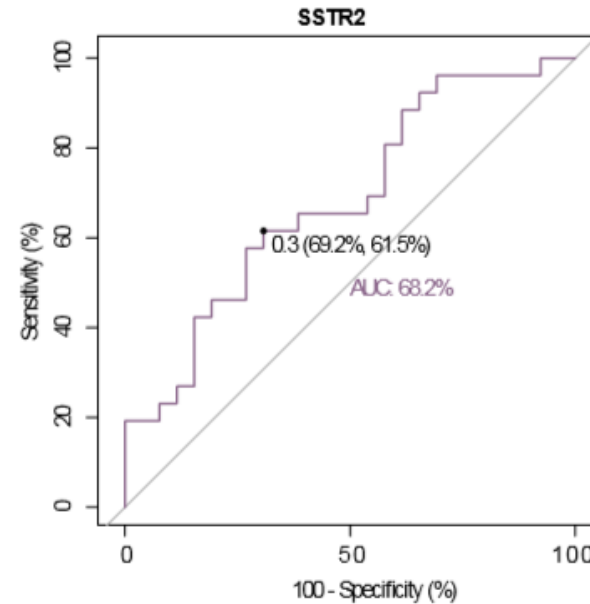
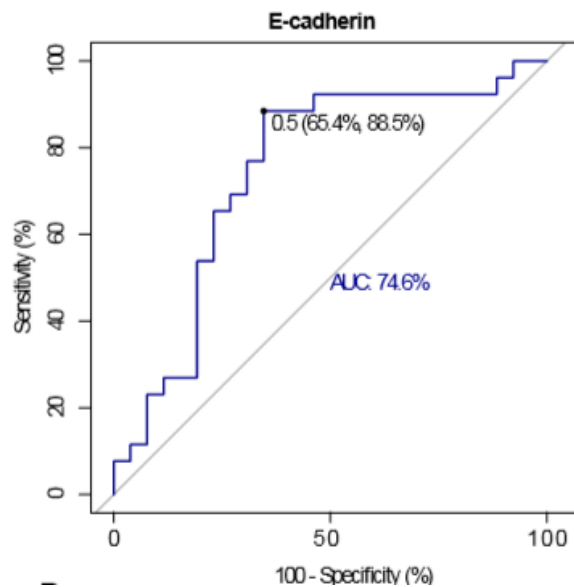
- L'expressió quantitativa d'E-Cadherina i SSTR2 en els somatotropinomes es relaciona amb la resposta als SSA.



CR Complete-Responders, PR Partial-Responders, NR Non-Responders

INTRODUCCIÓ. FACTORS MOLECULARS PREDICTORS DE RESPOSTA

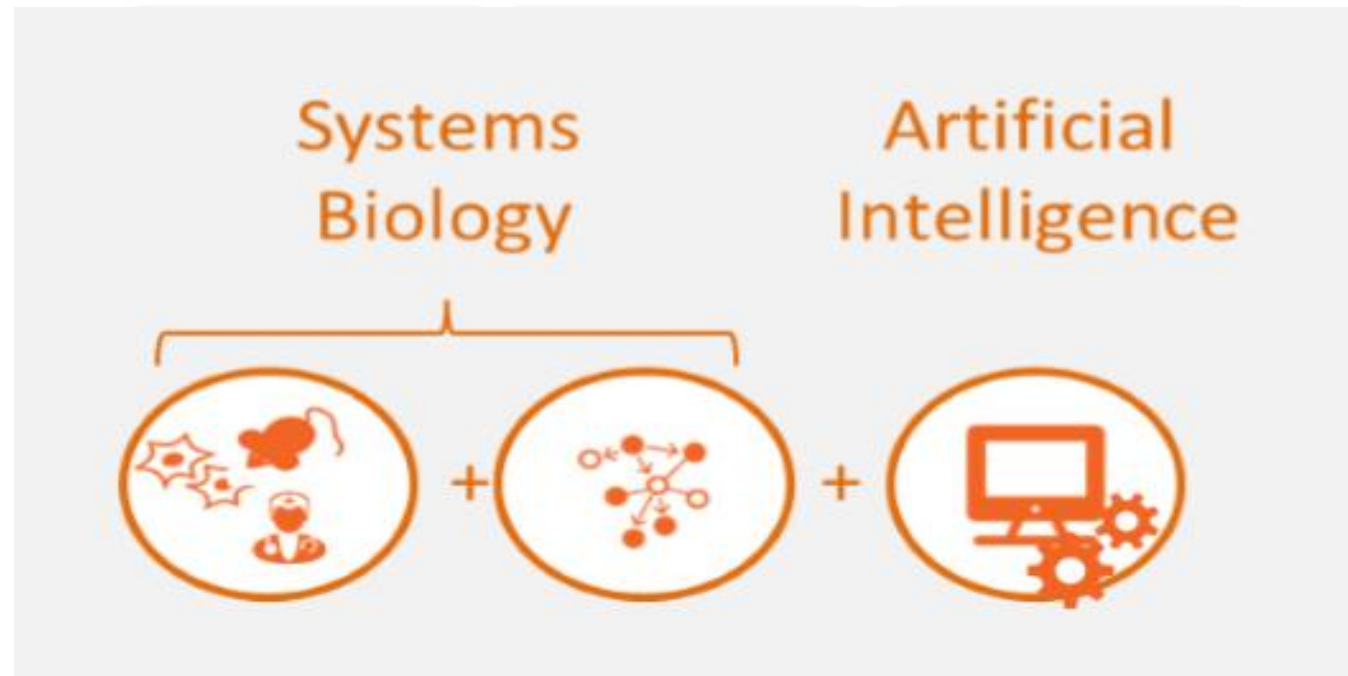
- L'expressió quantitativa d'E-Cadherina i SSTR2 en els somatotropinomes es relaciona amb la resposta als SSA.



Gil J et al. Endocr Rel Cancer. Submitted 2R

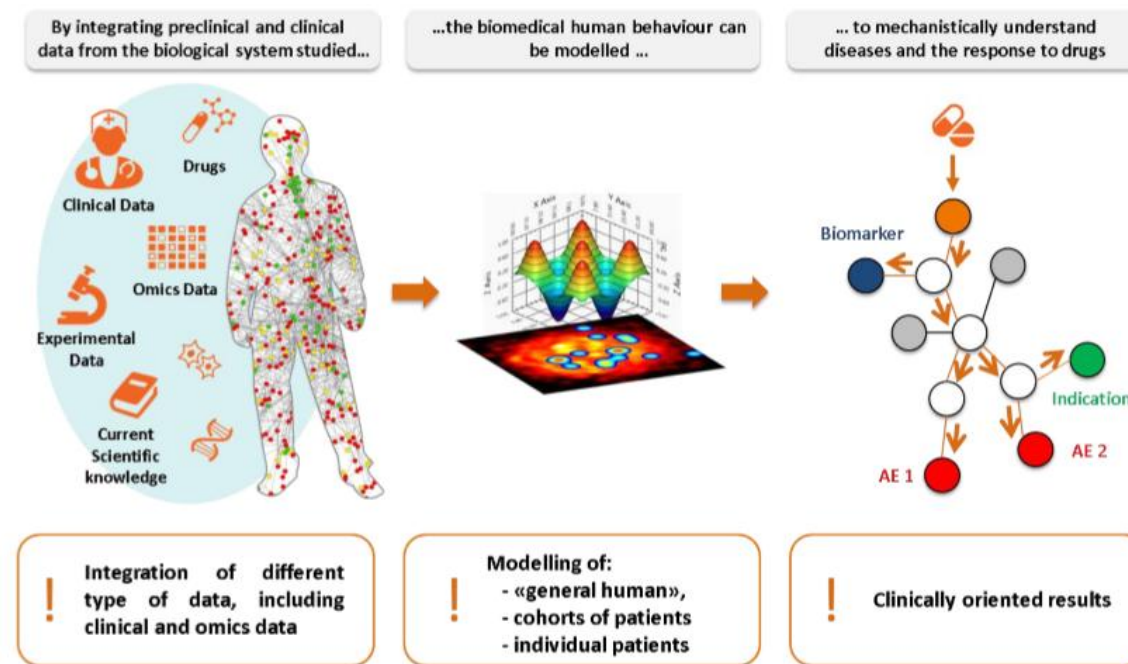
INTRODUCCIÓ. BIOLOGIA DE SISTEMES, BIOINFORMÀTICA I DATA MINING

Therapeutic Performance Mapping System (TPMS)



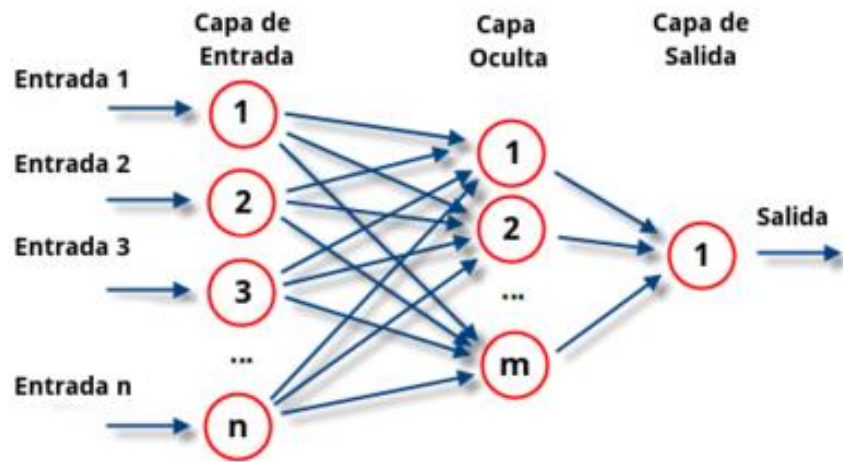
INTRODUCCIÓ. BIOLOGIA DE SISTEMES, BIOINFORMÀTICA I DATA MINING

Therapeutic Performance Mapping System (TPMS)

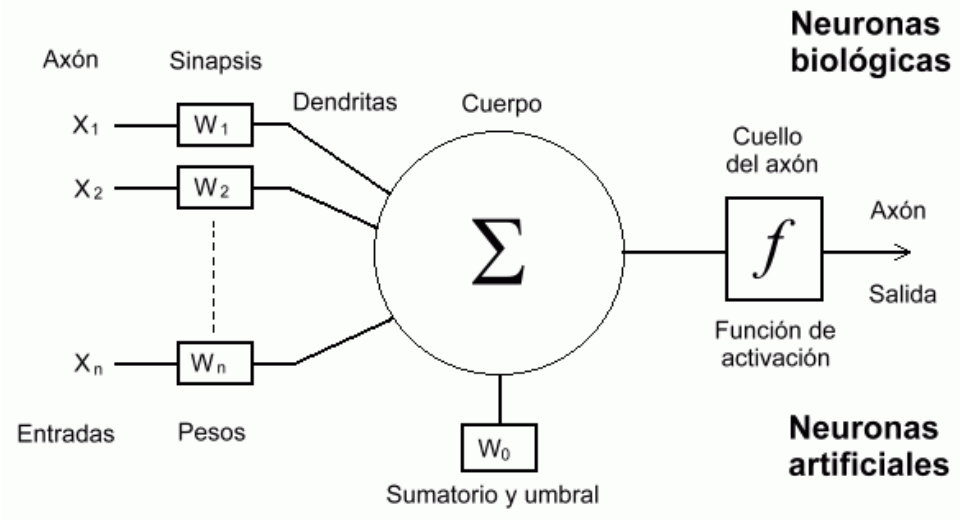


- Intel·ligència artificial
 - Xarxes neuronals
 - Aprenentatge automàtic
- Reconeixement de patrons

INTRODUCCIÓ. XARXES NEURONALS, MACHINE LEARNING, INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL



Model de xarxa neuronal



Model neuronal de McCulloch i Pitts (1943)

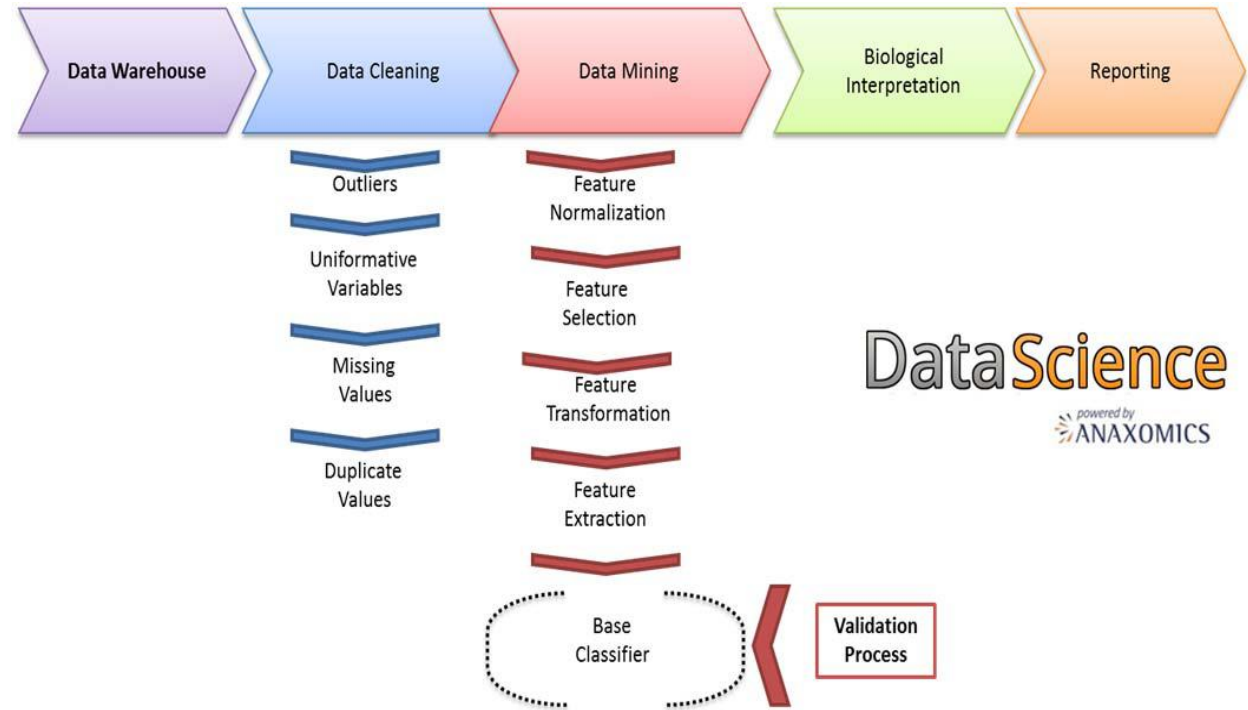
Trobar la combinació que ens expliqui el major nombre de resultats possible

OBJECTIU

- Analitzar amb tècniques de bioinformàtica (Data Mining) els diferents factors predictors de resposta a SSA descrits prèviament incloent factors moleculars, dades clíniques i radiològiques.

MÈTODE

- **Disseny de l'estudi:** Estudi retrospectiu
- **Població:** Pacients amb acromegalia de la cohort REMAH
- **Anàlisi estadístic:** TPMS; Anaxomics Biotech
 - Combinacions de biomarcadors: únics, dobles i triples
 - Estudi per subgrups



Valls, R., et al., *ANAXOMICS' methodologies -Understanding the complexity of biological processes-*. White paper, 2013.

MÈTODE

- **Variables:**

- **Dades clíniques:** demogràfiques, IGF1 inicial i sota tractament amb SSA
- **Dades radiològiques:** diàmetre màxim, extensió extrasel·lar, intensitat de senyal RMN
- **Marcadors moleculars:** SSTR2, SSTR5, AIP, E-cadherin, Ki-67, KLK10, DRD2 isoforma curta i llarga, ARRB1, GHRL, In1-Ghrelin, PLAGL1, RKIP i PEBP1.
- **Resposta als SSA** als 6 mesos de tractament amb dosis màximes:
 - **Resposta completa (RC):** IGF1 normal
 - **Resposta parcial (RP):** IGF1 $>2 < 3$ DS
 - **No resposta (NR):** IGF1 >3 DS

RESULTATS. COHORT DE PACIENTS

Pacients acromegàlics
de la cohort REMAH

n = 100

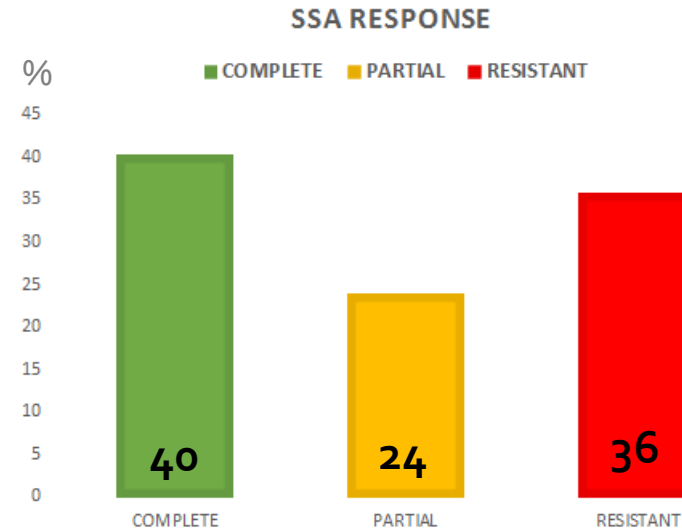


Exclusió: pacients no tractats amb SSA

n = 71

Edat 44 anys

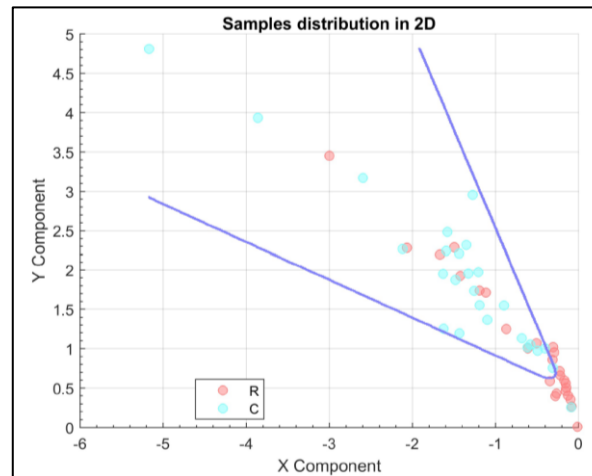
| Variable | % |
|-----------------------|-------|
| Homes/Dones | 41/59 |
| Macroadenoma | 76 |
| Invasió extrasel·lar | 69 |
| T2 hipointensitat RMN | 31 |



RESULTATS. CAPACITAT PREDICTIVA

| Variable Name | CR+PR vs NR | | CR vs NR | | PR vs NR | | CR vs PR | |
|---------------|-------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Accuracy | pValue | Accuracy | pValue | ACC | pValue | Accuracy | pValue |
| E-Cadherina | 62.61% | 0.027 | 73.08% | 0.001 | - | - | 65.84% | 0.028 |

CR Complete-Responders, PR Partial-Responders, NR Non-Responders



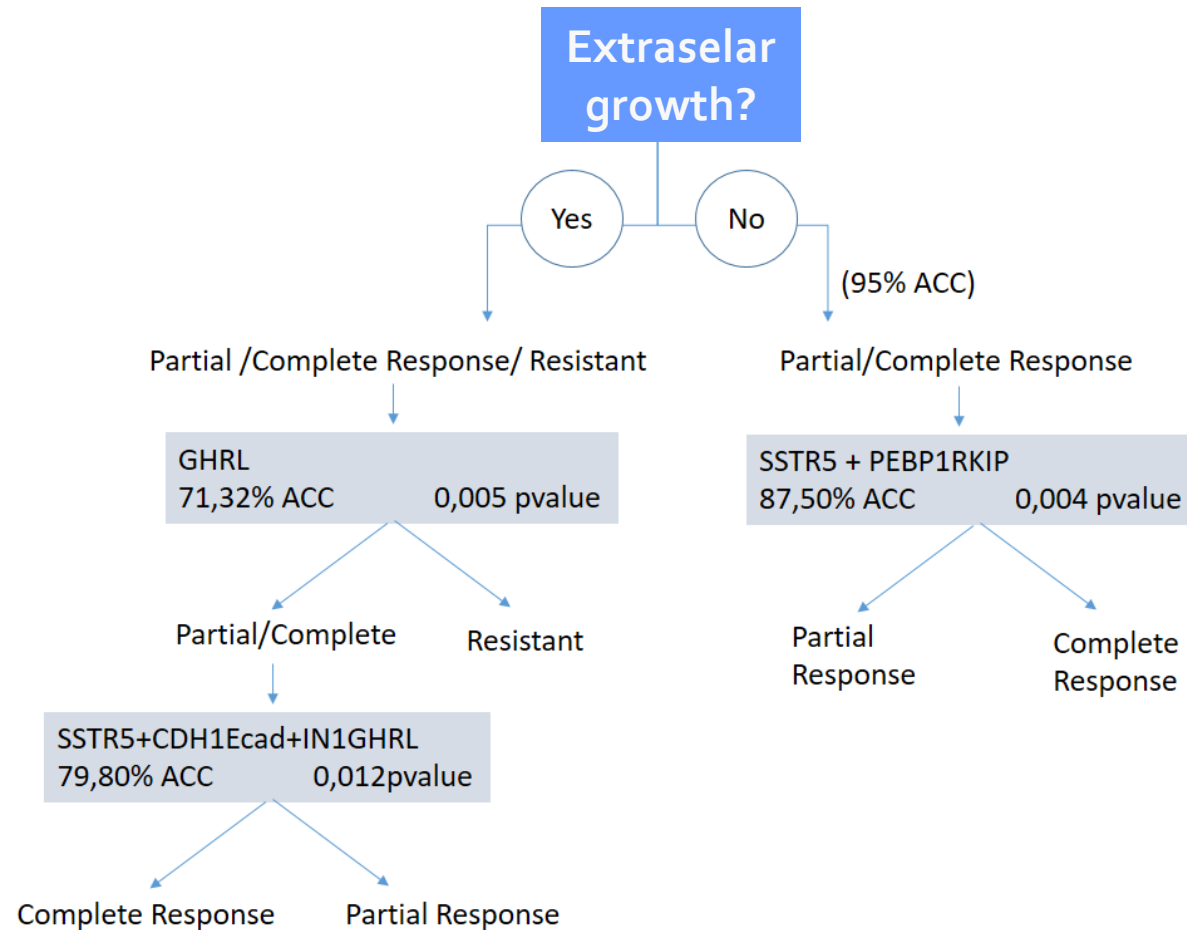
E-Cadherina: Responedors vs No responedors

RESULTATS. CAPACITAT PREDICTIVA

| | Best panel of classifiers | ACC | pValue |
|-----------------------|-----------------------------------|--------|----------|
| Complete vs Resistant | <i>DRD2long</i> | 69.23% | 0.006 |
| | <i>CDH1Ecad</i> | 73.08% | 0.001 |
| | <i>SSTR2 + CDH1Ecad + AIP</i> | 75.00% | 1.95E-04 |
| | <i>SSTR2 + CDH1Ecad + IN1GHRL</i> | 75.00% | 2.66E-04 |
| Partial vs Resistant | <i>SSTR2 + KI67</i> | 67.87% | 0.02 |
| | <i>SSTR2 + SSTR5 + ARRB1</i> | 69.68% | 0.004 |
| Complete vs Partial | <i>CDH1Ecad</i> | 65.84% | 0.028 |
| | <i>PEBP1RKIP</i> | 69.68% | 0.004 |

- La precisió augmenta considerablement quan es tenen en compte **factors classificadors clínics** que permeten fer **subgrups** de la mostra:
 - *Invasió extrasel·lar*
 - *Sexe*
 - *Tractament prequirúrgic*

RESULTATS. CAPACITAT PREDICTIVA



CONCLUSIONS

- La biologia de sistemes és útil per a definir perfils moleculars que classifiquin millor la resposta terapèutica als SSA.
- Un cop validats, ens permetrà configurar algoritmes de tractament personalitzats en l'acromegàlia molt més precisos i eficients.





CAMPUS CAN RUTI

