

Efectividad del programa de intervención “El Trisquel” en el tratamiento de personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia: estudio proteómico de biomarcadores predictores de respuesta

Piñón-Blanco A, Vallejo-Curto MC, Fernández R, Fernández-Palleiro P, Rubio-Gimbert A, Gutiérrez Martínez O, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorín D, Torres-Rincón T, Álvarez-Alonso MJ, Conde-Amado M, Carrera-Machado I, Otero-Lamas F, Olivares JM. Spuch C.

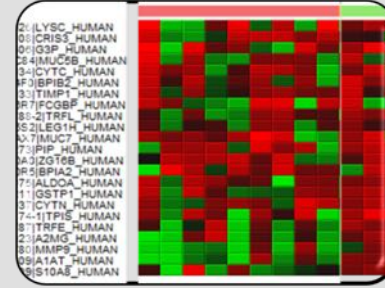
Carlos Spuch
Investigador Senior
Grupo de Neurociencia Traslacional
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur
CIBERSAM
cspuch@uvigo.es



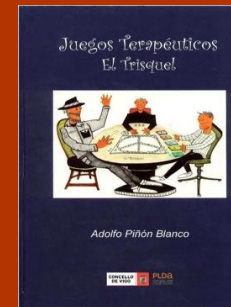
**Medicina
tradicional**



**Medicina por
grupos**



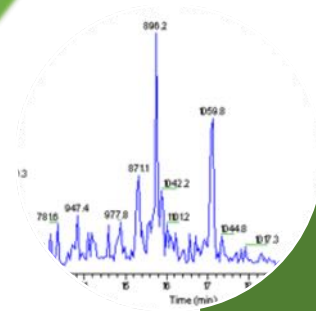
**Medicina
personalizada**



10
pacientes

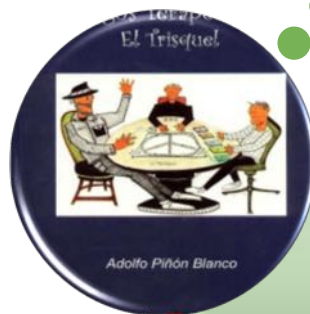
Atención	- Test de atención de - Prueba Auditory - P.A.S.A.T.I. - Test de organización visual de H. - Test de orientación de líneas - Test de reconocimiento de caras - Test de memoria visual de Benton - Bateria de tests para la percepción vis. objetos y del espacio (V.O.S.P.) - Reconocimiento y copia del WAIS III
Áreas, coordinación y habilidad manual	- Finger Tapping Test - Cornwell Pegboard Test - Purdue Pegboard Test - Tareas de control motor de Luria - Pruebas de praxias de Christensen - Test de apraxia de Goodglass y Kaplan
Memoria	- Escalas de memoria de Wechsler revisada - Figura compleja de Rey - Test de aprendizaje verbal de Rey - Test de aprendizaje verbal de California - Búsqueda Selectiva Reminding Test - Cuestionario de memoria autobiográfica (A.M.I.)
Lenguaje y comunicación	- Test de denominación de Boston - Subtest del test Barcelona - Test para la evaluación de la afasia de Bor - Evaluación del procesamiento lingüístico y afasia (E.P.L.A.) - Reich Index of Communication (R.I.C.A.)
Visión	- Comprehen, semiquant, test - WAIS III - Test de formación de - Hartmann-Kasson - Test de categorías de M.

Evaluación
neuropsicológica
(POST)



LC-ESI-MS/MS

12
pacientes



Trisquel vs Terapia habitual

Atención	- Test de atención de - Prueba Auditory - P.A.S.A.T.I. - Test de organización visual de H. - Test de orientación de líneas - Test de reconocimiento de caras - Test de memoria visual de Benton - Bateria de tests para la percepción vis. objetos y del espacio (V.O.S.P.) - Reconocimiento y copia del WAIS III
Áreas, coordinación y habilidad manual	- Finger Tapping Test - Cornwell Pegboard Test - Purdue Pegboard Test - Tareas de control motor de Luria - Pruebas de praxias de Christensen - Test de apraxia de Goodglass y Kaplan
Memoria	- Escalas de memoria de Wechsler revisada - Figura compleja de Rey - Test de aprendizaje verbal de Rey - Test de aprendizaje verbal de California - Búsqueda Selectiva Reminding Test - Cuestionario de memoria autobiográfica (A.M.I.)
Lenguaje y comunicación	- Test de denominación de Boston - Subtest del test Barcelona - Test para la evaluación de la afasia de Bor - Evaluación del procesamiento lingüístico y afasia (E.P.L.A.) - Reich Index of Communication (R.I.C.A.)
Visión	- Comprehen, semiquant, test - WAIS III - Test de formación de - Hartmann-Kasson - Test de categorías de M.

Evaluación
neuropsicológica (PRE)

Muestras de Saliva

Precipitación de Proteínas

6 volúmenes con acetona
14.000 rpm 4°C 15 min

Digestión enzimática y análisis Shot Gun con LC- ESI-MS/MS



Análisis del proteoma

Mass error tolerance 20 ppm
Retention time shift tolerance 20 min
Protein significance ≥ 20
Fold change ≥ 2
Has at least unique peptide

Label-Free LC-MS/MS

List of proteins (excell file)
Quantification of proteins
Heat map
Volcano plots

Análisis STRING

Análisis de las secuencias (Uniprot)

1037 proteínas

High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	Not Found	High
High	High	High
High	High	High
Not Found	High	Not Found
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
Not Found	High	Not Found
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	High	Not Found
High	High	High
High	High	High
High	High	High
High	Not Found	Not Found
High	High	High
Not Found	High	Not Found

Análisis PEAKS Studio

23 proteínas

Zymogen granule protein 16 homolog
Lysozyme C
Prolactin-inducible protein
Cysteine-rich secretory protein 3
BPI fold-containing family B member 2
Mucin-7
Mucin-5B
BPI fold-containing family A member 2
Glutathione S-transferase P
Protein S100-A8
Cystatin-C
IgGfC-binding protein
Alpha-1-antitrypsin
Cystatin-SN
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
Matrix metalloproteinase-9
Fructose-bisphosphate aldolase A
Serotransferrin
Metalloproteinase inhibitor 1
Isoform DeltaLf of Lactotransferrin
Protein LEG1 homolog
Alpha-2-macroglobulin
Isoform 2 of Triosephosphate isomerase

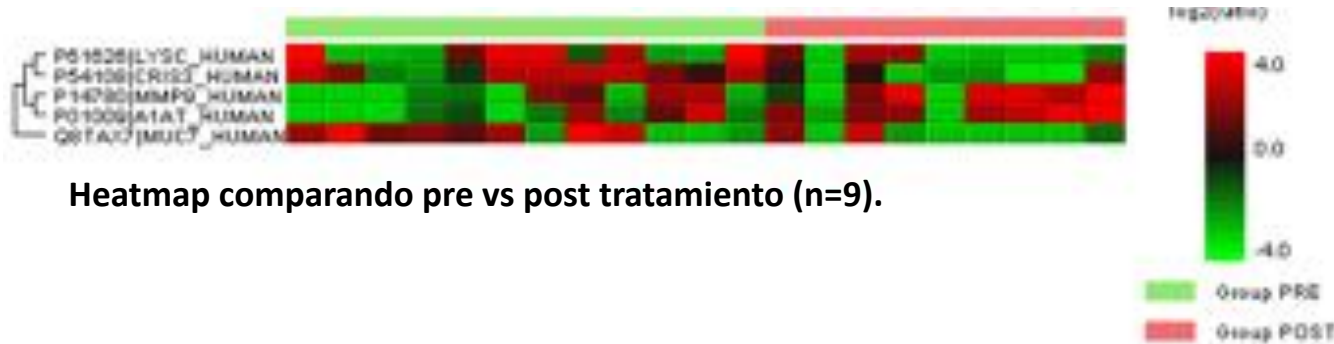
Análisis LABELFREE

Análisis conjunto

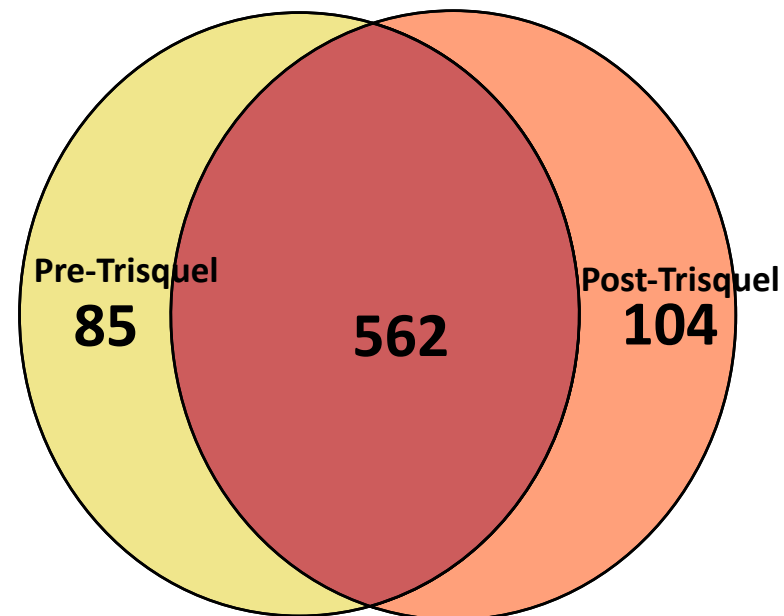
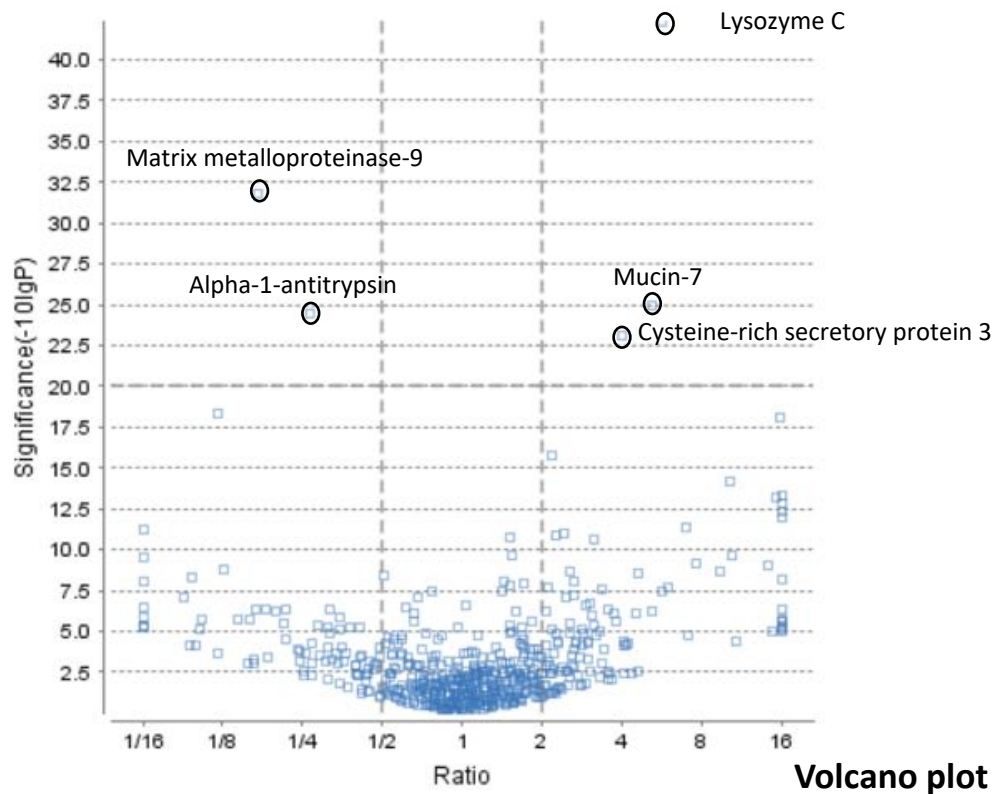
5 proteínas

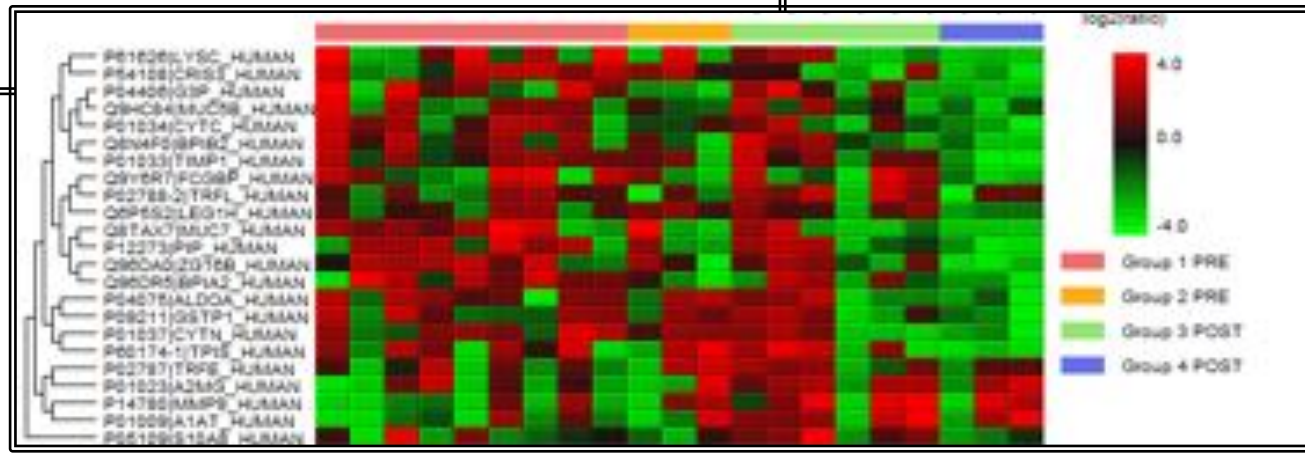
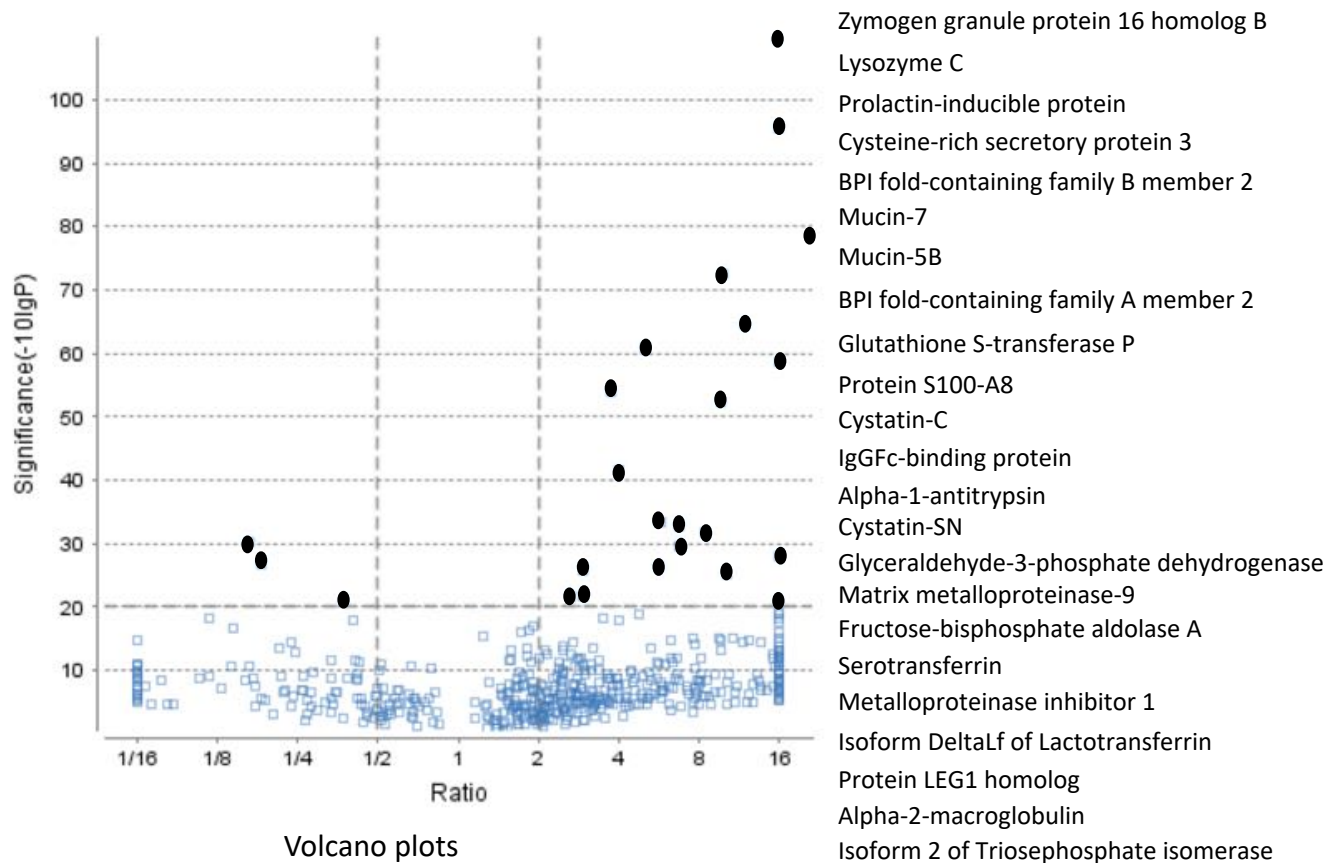
Análisis por género

23 proteínas



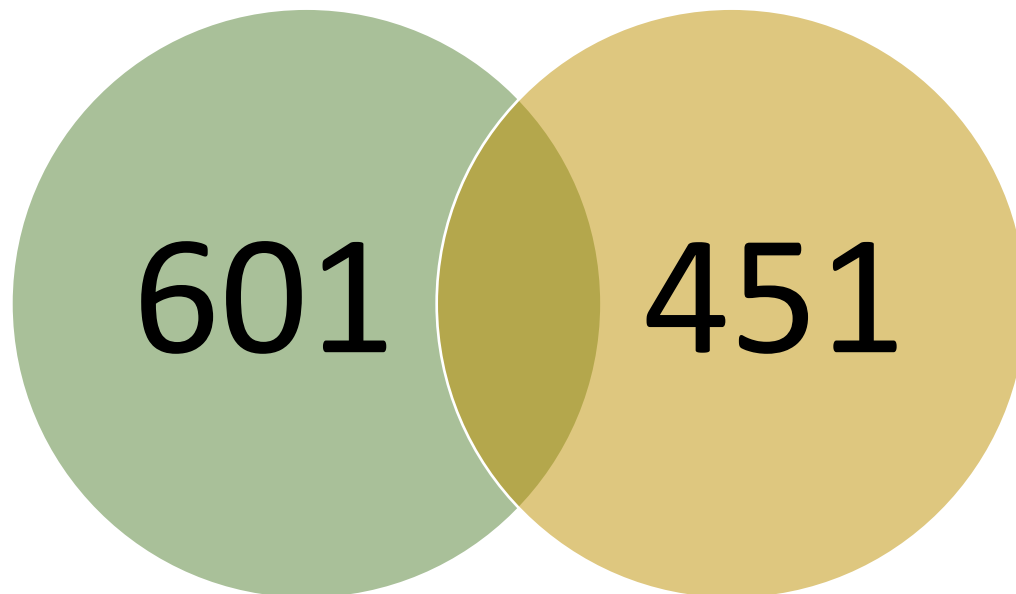
Heatmap comparando pre vs post tratamiento (n=9).



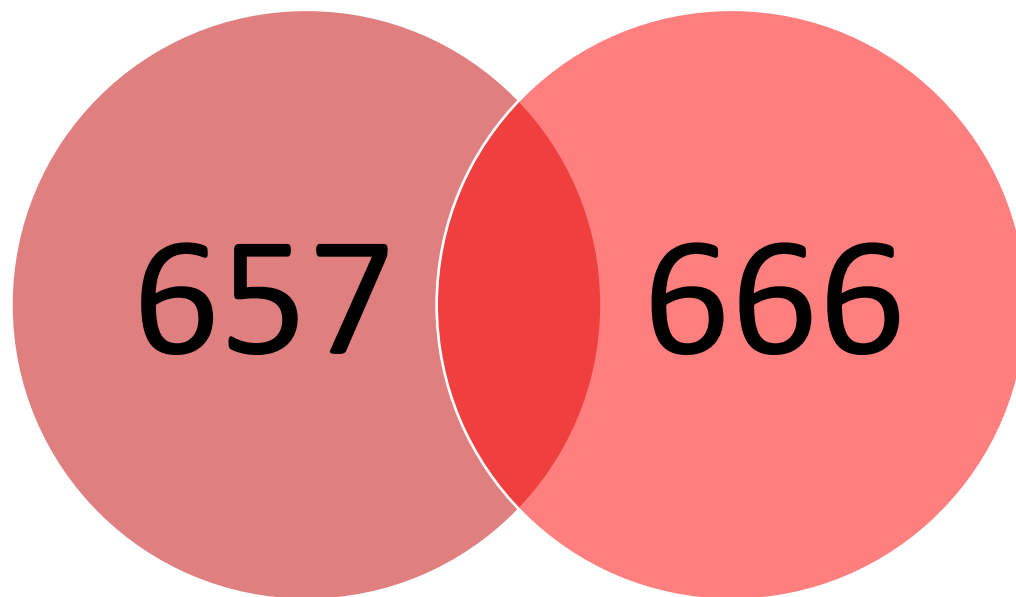


Volcano plots

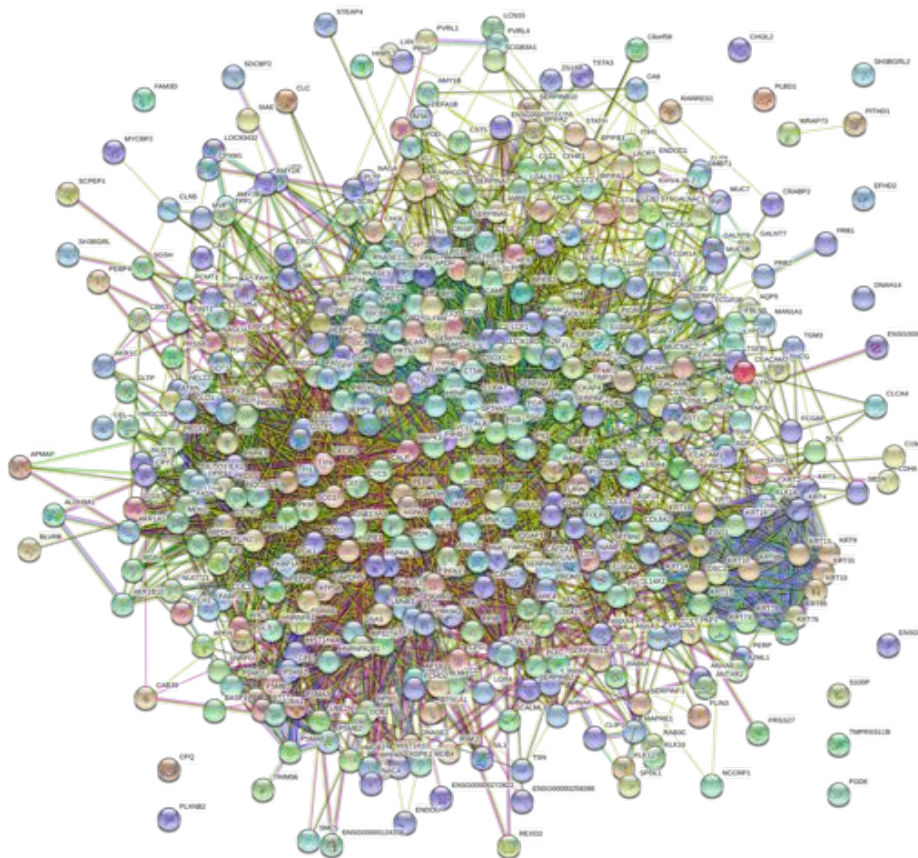
**Tratamiento
Control**



**Tratamiento
Trisquel**

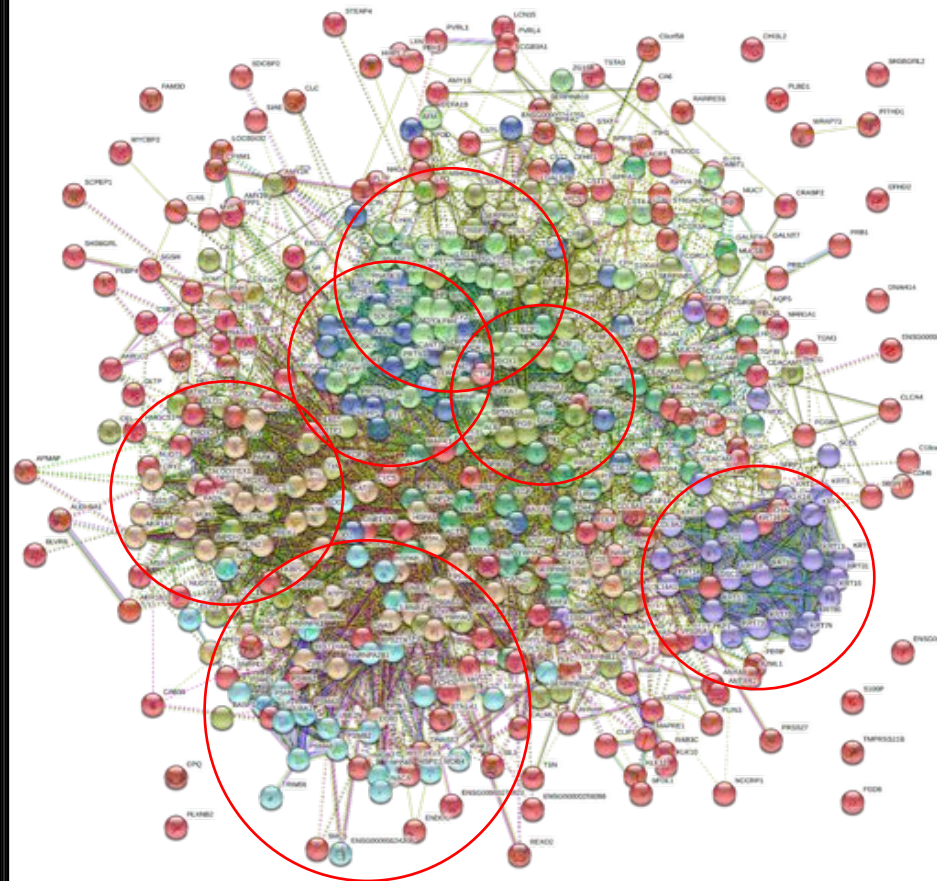


Análisis STRING



Nº nodos: 446 Nº bordes: 4286

Agrupamiento Kmeans



Proteínas inflamatorias:

- HSP
- Lipocalin

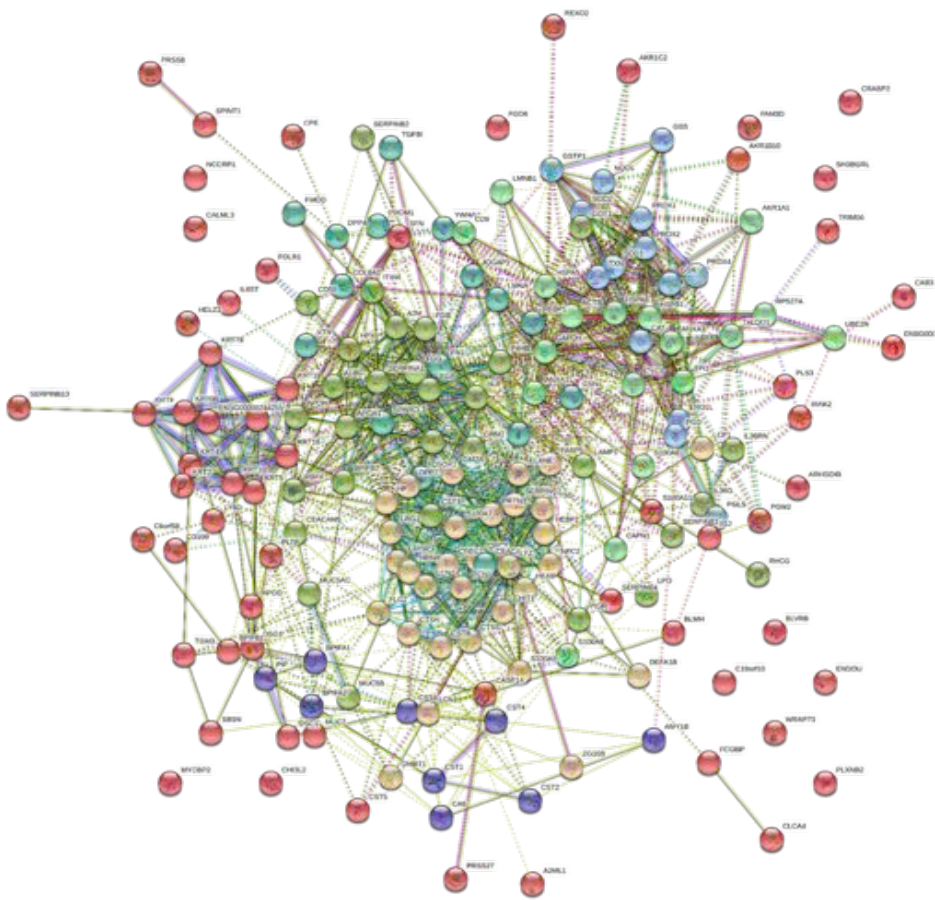
Proteínas del citoesqueleto:

- Actina
- S100
- Tubulina
- GFAP

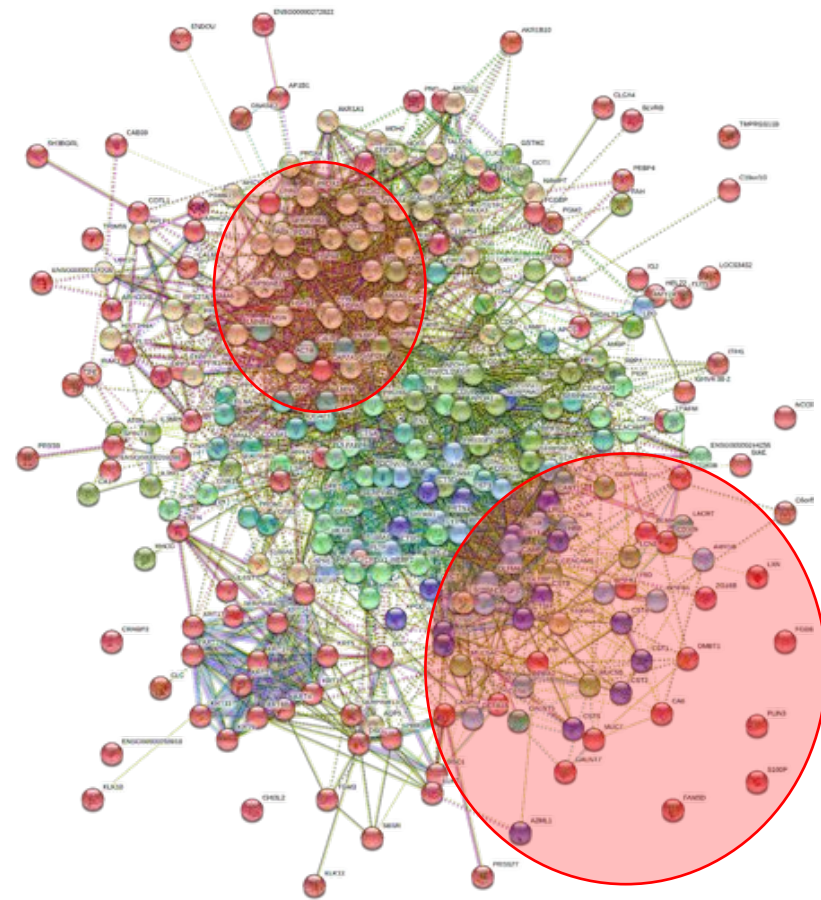
Neuroprotección:

- Gelsolin
- Clusterin

Después del tratamiento CONTROL

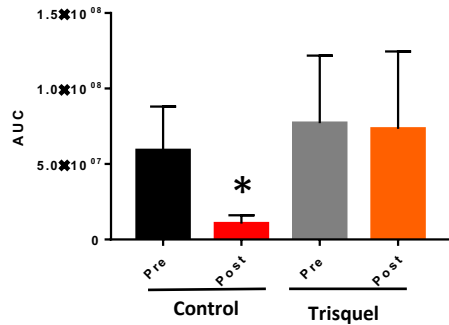


Después del tratamiento TRISQUEL



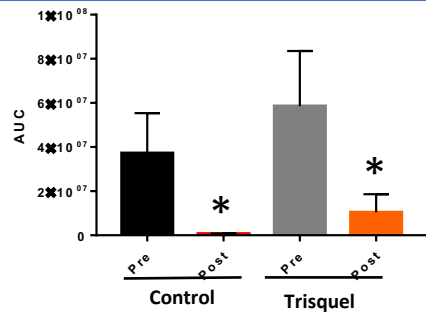
Proteína S100, caspasa 14, HSP,
Apolipoproteínas, lipocalin

Zymogen granule protein 16 homolog B



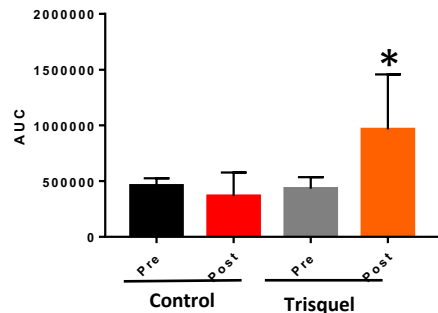
Proteína abundante en lágrimas y saliva.
Implicada en la inmunidad innata de la saliva

Lysozyme C



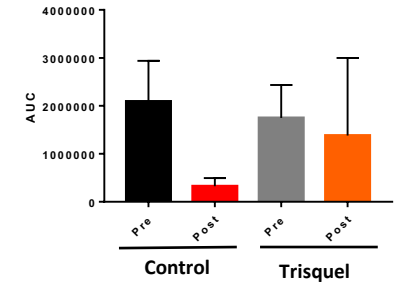
Proteína abundante en fluidos biológicos.
Función bacteriolítica asociada con el sistema monocito-macrófago.

Proteín S100

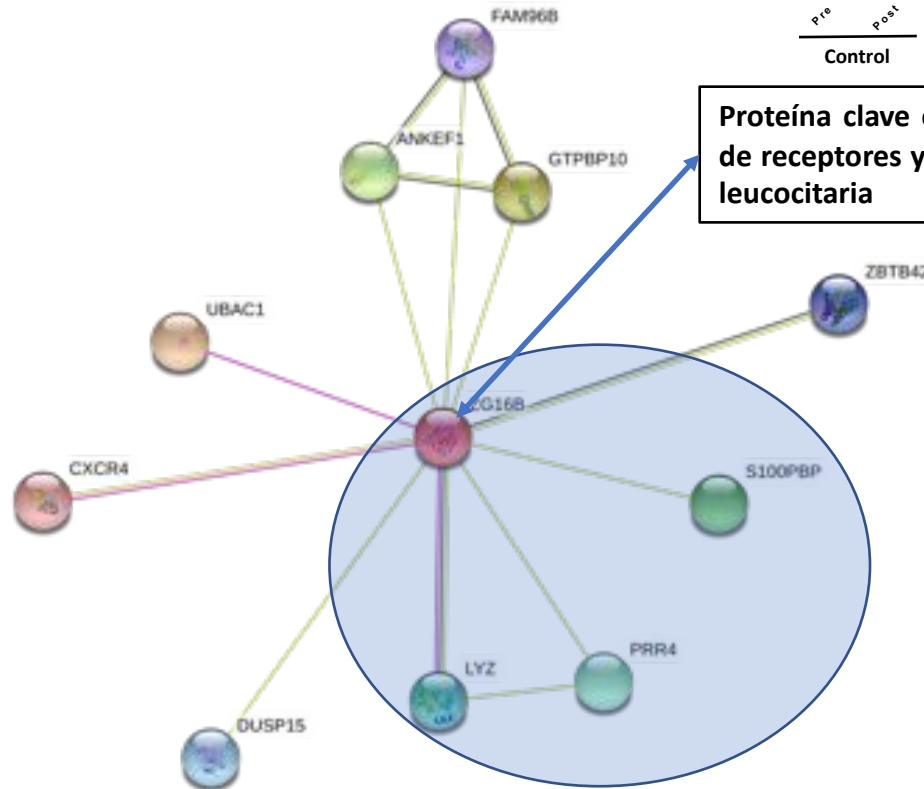


Proteína de unión al calcio implicada en
respuestas inmunes e inflamatorias.

IgGFC-Binding Protein

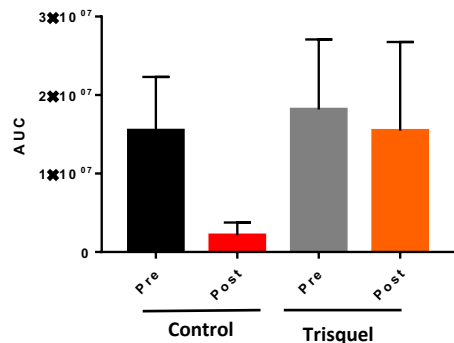


Proteína clave en la proteólisis
de receptores y en la migración
leucocitaria

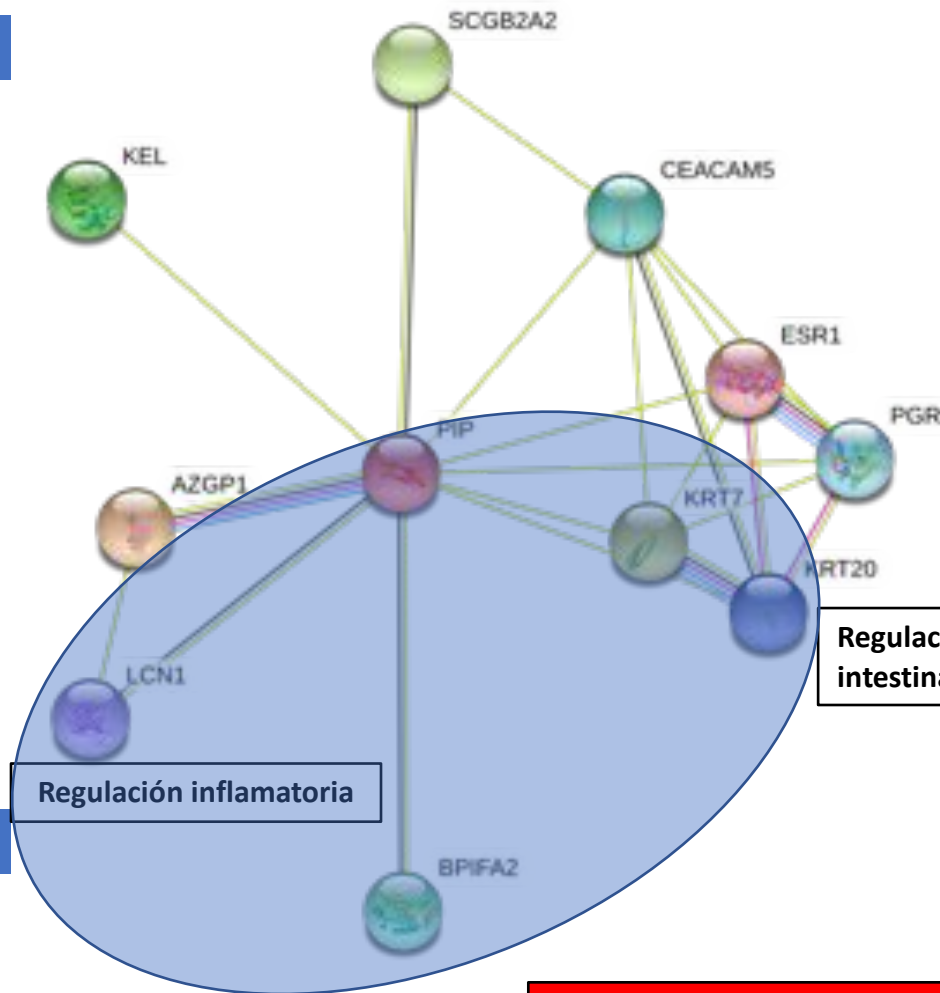


El Trisquel modula proteínas
ligadas al sistema inmune.

Prolactin Inducible Protein



Proteína abundante en saliva.
Función en el sistema inmune regulando a los linfocitos T. En saliva está ligada a cambios en autismo.

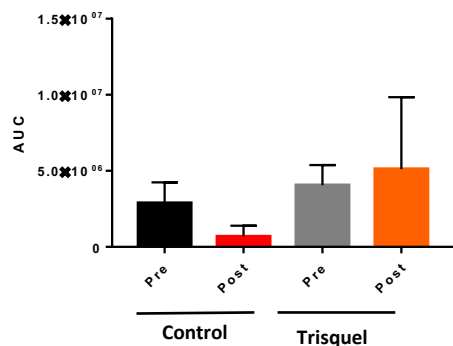


Regulación del epitelio intestinal y mucinas

Regulación inflamatoria

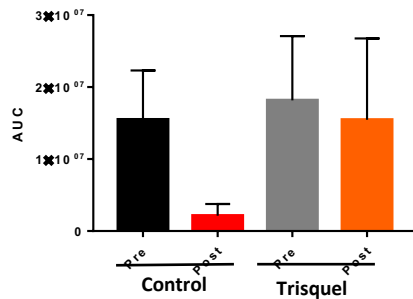
El Trisquel modula proteínas ligadas al sistema inmune y epitelio intestinal.

BPI fold containing family A member 2

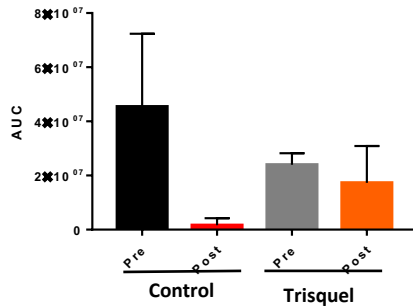


Proteína abundante en saliva.
Función antibacteriana.

Prolactin Inducible Protein

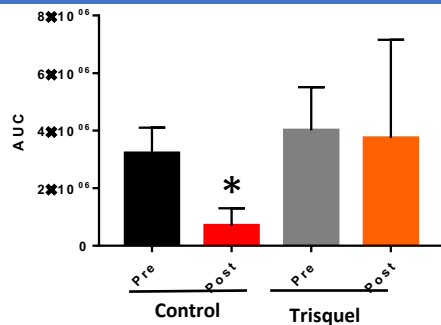


Cystatin SN

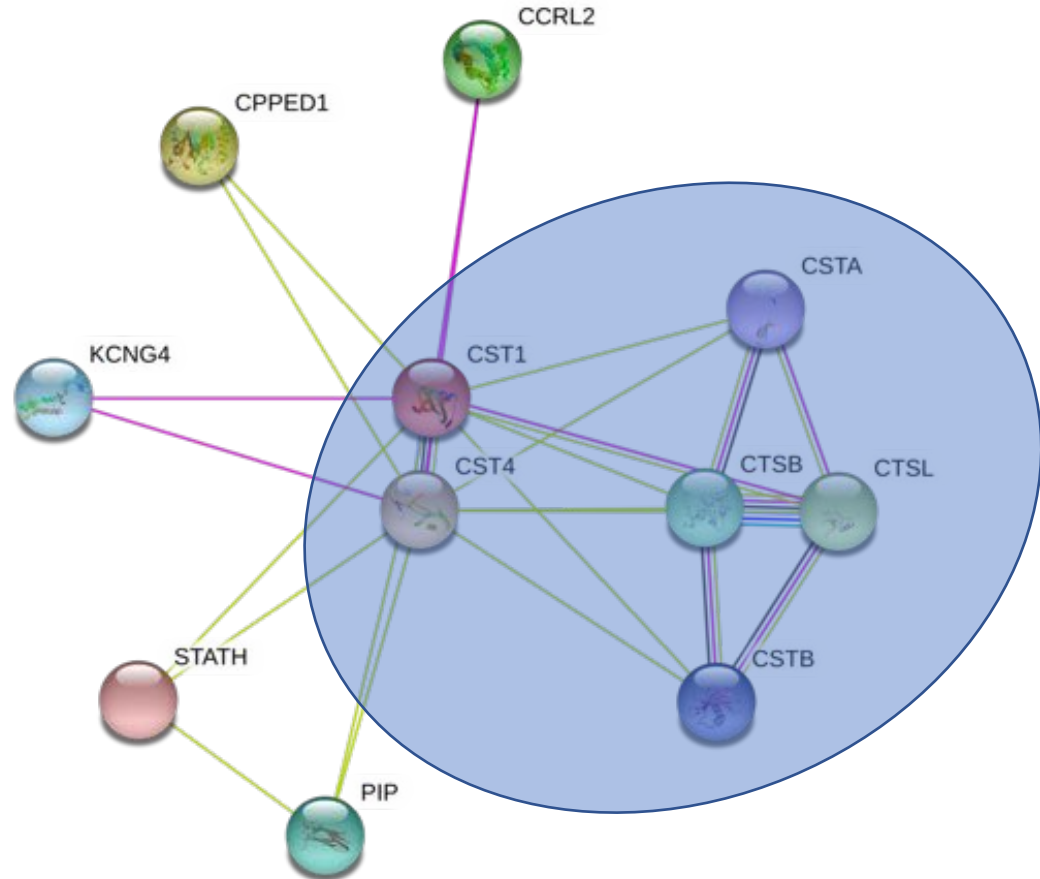


Proteína abundante en saliva implicada en la regulación inmunológica.

Cystatin C

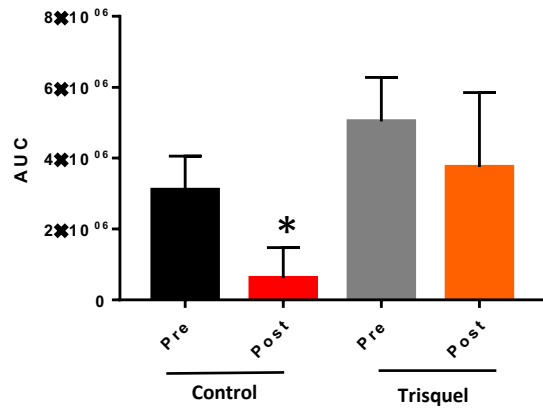


Proteína abundante en saliva implicada en la regulación inmunológica y neuroinflamatoria. Implicada en las demencias.

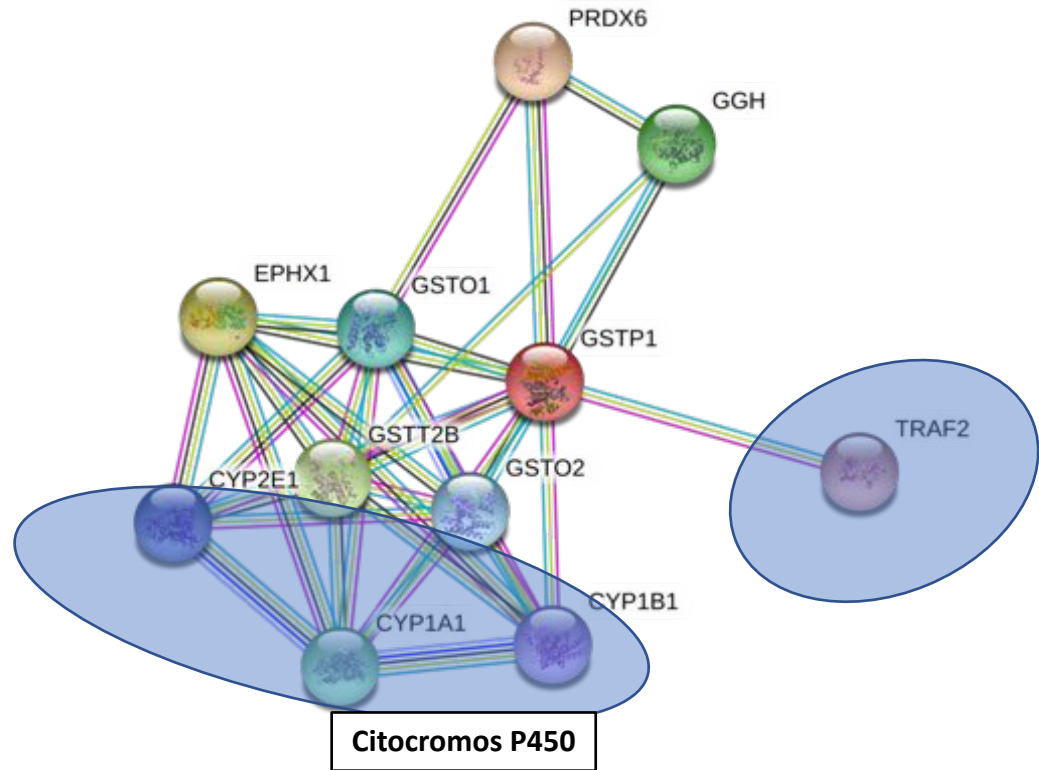


El Trisquel modula proteínas ligadas a la respuesta inmune y neuroinmune.

Glutathione S-Transferase P

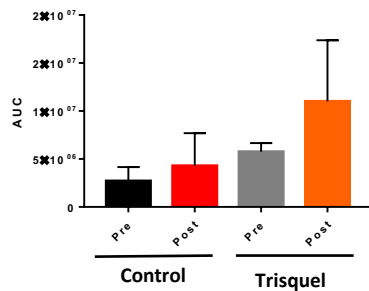


Proteína ligada al metabolismo del estrés oxidativo. Implicada vía cdk5 y TRAF2 en prevenir la neurodegeneración.



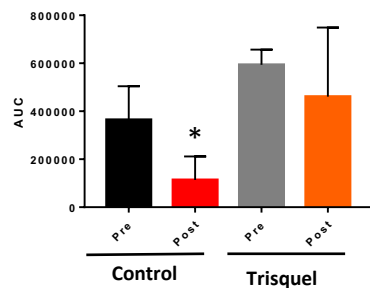
El Trisquel modula proteínas ligadas al estrés oxidativo

Isoform Delta Lactotransferrin

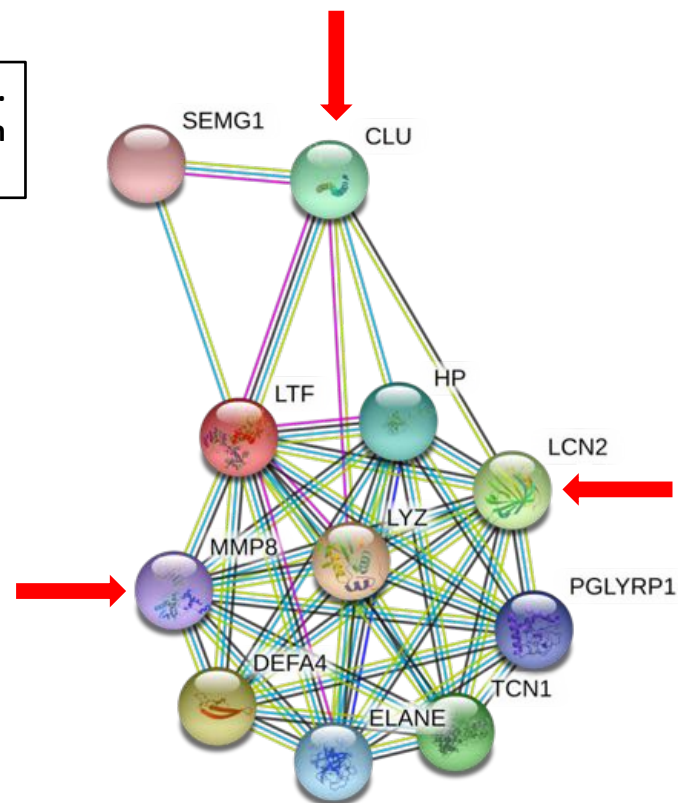
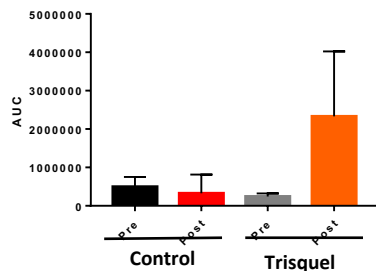


Es una glicoproteína ligada a la eliminación de microorganismos en la saliva. Su aumento está ligado a infecciones dentales. Cambios en saliva se asocian a alteraciones del sistema nervioso (autismo, alcoholismo, Alzheimer)

TIMP1

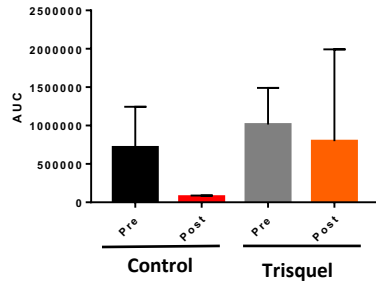


MMP9



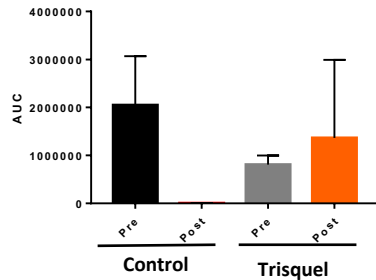
El Trisquel modula proteasas ligadas a las demencias.

Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase



Es una enzima clave en la glicolisis de la célula y por tanto en la producción de energía.

Isoform 2 Triosephosphate isomerase



Es una enzima clave en la glicolisis de la célula junto con la GADP y por tanto en la producción de energía.

El Trisquel modula proteínas ligadas a la producción de energía.

Correlación con: ÍNDICE DE VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO.

- **Zymogen granule protein 16 homolog B**
- **Lysozyme C**
- **Mucin 7**
- **Prolactin Inducible Protein**
- **Glutathione S Transferase P**
- **Glyceraldehyde 3-P-dehydrogenase**
- **Triosephosphate isomerase**
- **TIMP1**
- **Cystatin C**
- **Cystatin SN**

Zymogen granule protein 16 homolog B	IVP
Coeficiente de correlación	-0,815*
Significancia	0,0205
Lysozyme C	IVP
Coeficiente de correlación	-0,852*
Significancia	0,015
Mucin 7	IVP
Coeficiente de correlación	-0,964**
Significancia	0,001
Prolactin Inducible Protein	IVP
Coeficiente de correlación	-0,852*
Significancia	0,015
Glutathione S Transferase P	IVP
Coeficiente de correlación	-0,927**
Significancia	0,003

Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	IVP
Coeficiente de correlación	-0,927**
Significancia	0,003
Triosephosphate isomerase	IVP
Coeficiente de correlación	-0,741*
Significancia	0,05
TIMP1	IVP
Coeficiente de correlación	-0,704
Significancia	0,077
Cystatin C	IVP
Coeficiente de correlación	-0,964**
Significancia	0,001
Cystatin SN	IVP
Coeficiente de correlación	-0,672*
Significancia	0,047

Correlación con: ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLOBAL

- Zymogen granule protein 16 homolog B
- Lactotransferrin
- Mucin 7
- Prolactin Inducible Protein
- Glutathione S Transferase P
- Protein S100 A8
- Protein LEG1
- IgGFc-Binding Protein
- Cystatin C

Cystatin C	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,867*
Significancia	0,012
Lactotransferrin	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,788*
Significancia	0,035
Protein LEG1	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,788*
Significancia	0,035
IgGFc-Binding Protein	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,808*
Significancia	0,028

Zymogen granule protein 16 homolog B	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,867*
Significancia	0,012
Mucin 7	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,788**
Significancia	0,035
Prolactin Inducible Protein	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,906**
Significancia	0,005
Glutathione S Transferase P	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,867*
Significancia	0,012
Protein S100 A8	Escala de evaluación de la actividad global
Coeficiente de correlación	0,788*
Significancia	0,035

Correlación con: STROOP: Palabras

- **Mucin 7**
- **Cystatin SN**
- **Triosphosphate isomerase**
- **MMP9**

Mucin 7	Stroop: Palabras
Coeficiente de correlación	-0,893**
Significancia	0,007
Cystatin SN	Stroop: Palabras
Coeficiente de correlación	-0,821*
Significancia	0,023
Cystatin C	Stroop: Palabras
Coeficiente de correlación	-0,786*
Significancia	0,001
Triosephosphate isomerase	Stroop: Palabras
Coeficiente de correlación	-0,786*
Significancia	0,036
MMP9	Stroop: Palabras
Coeficiente de correlación	-0,757*
Significancia	0,049

Correlación con: ARITMÉTICA, LETRAS Y NÚMEROS

- **Lactotransferrin**
- **Protein S100 A8**

Lactotransferrin	Aritmética	
Coeficiente de correlación	0,826*	
Significancia	0,022	
Protein S100 A8	Aritmética	Letras y números
Coeficiente de correlación	0,973**	0,783*
Significancia	0,001	0,033

Correlación con: DÍGITOS

- **Alpha 1 antitrypsin**

Alpha 1 antitrypsin	Dígitos
Coeficiente de correlación	-0,689*
Significancia	0,04

Red Gallega de Investigación en Demencias



Proyecto del Plan Nacional de Drogas expediente 2017I0504 (2018-2020).



CONCELLO
DE VIGO



**Unidad Asistencial de
Drogodependencias del
Ayuntamiento de Vigo
(CEDRO)**

PI16/00302 (2016-2019)

PI16/00405 (2016-2019)



"Una manera de hacer Europa"



Hospital Nicolas Peña, Vigo

Rafael Fernández

María del Carmen Vallejo



ASFEDRO



Alborada



**Grupo de Neurociencia Traslacional
CIBERSAM**

Email: cspuch@uvigo.es / tania.rivera@iisgaliciasur.es