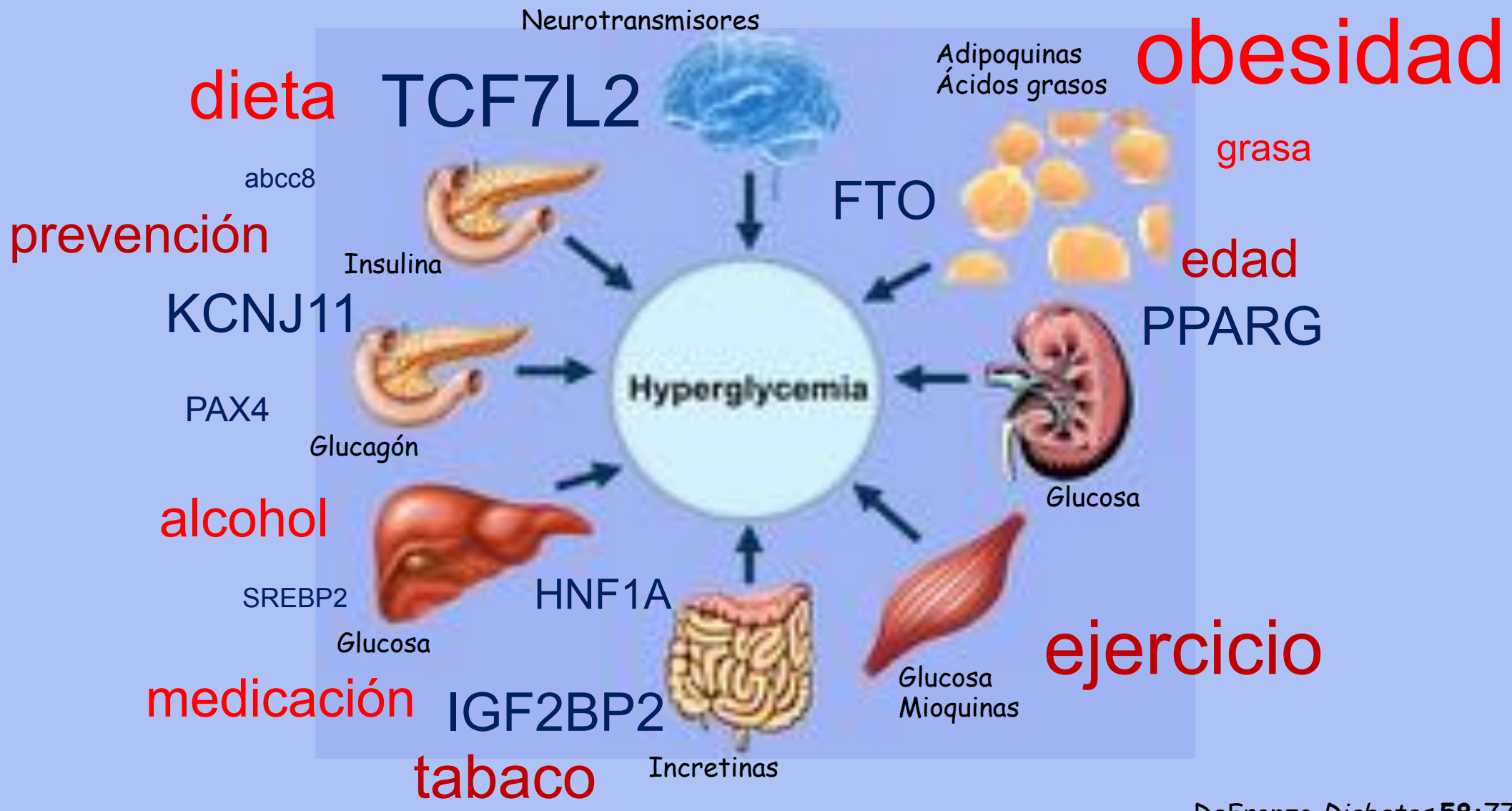
Omicas en la prevención y tratamiento de la DA
¿Un futuro menos lejano?

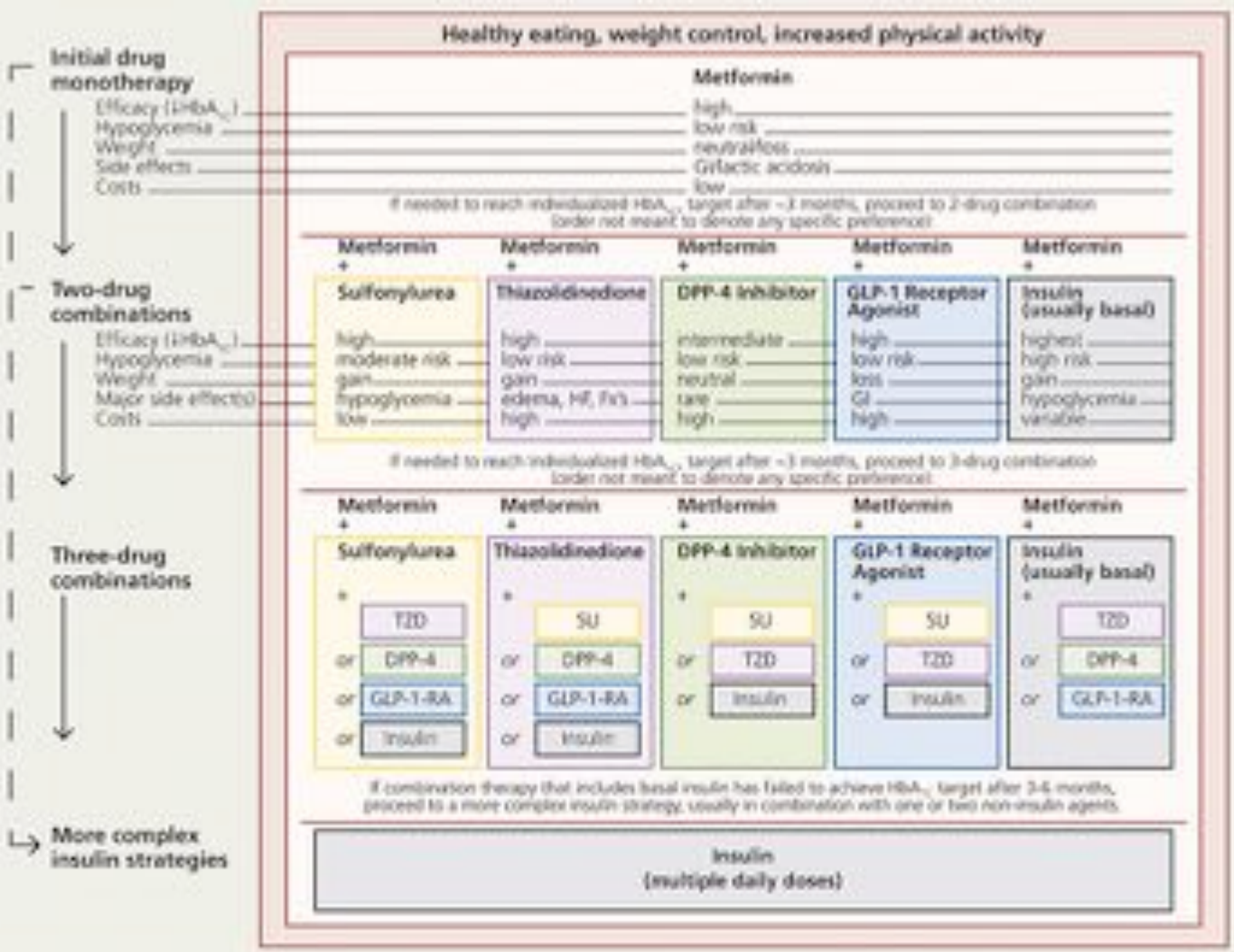
Marcelina Párrizas
badcell@gmail.com

La diabetes es una enfermedad multifactorial…



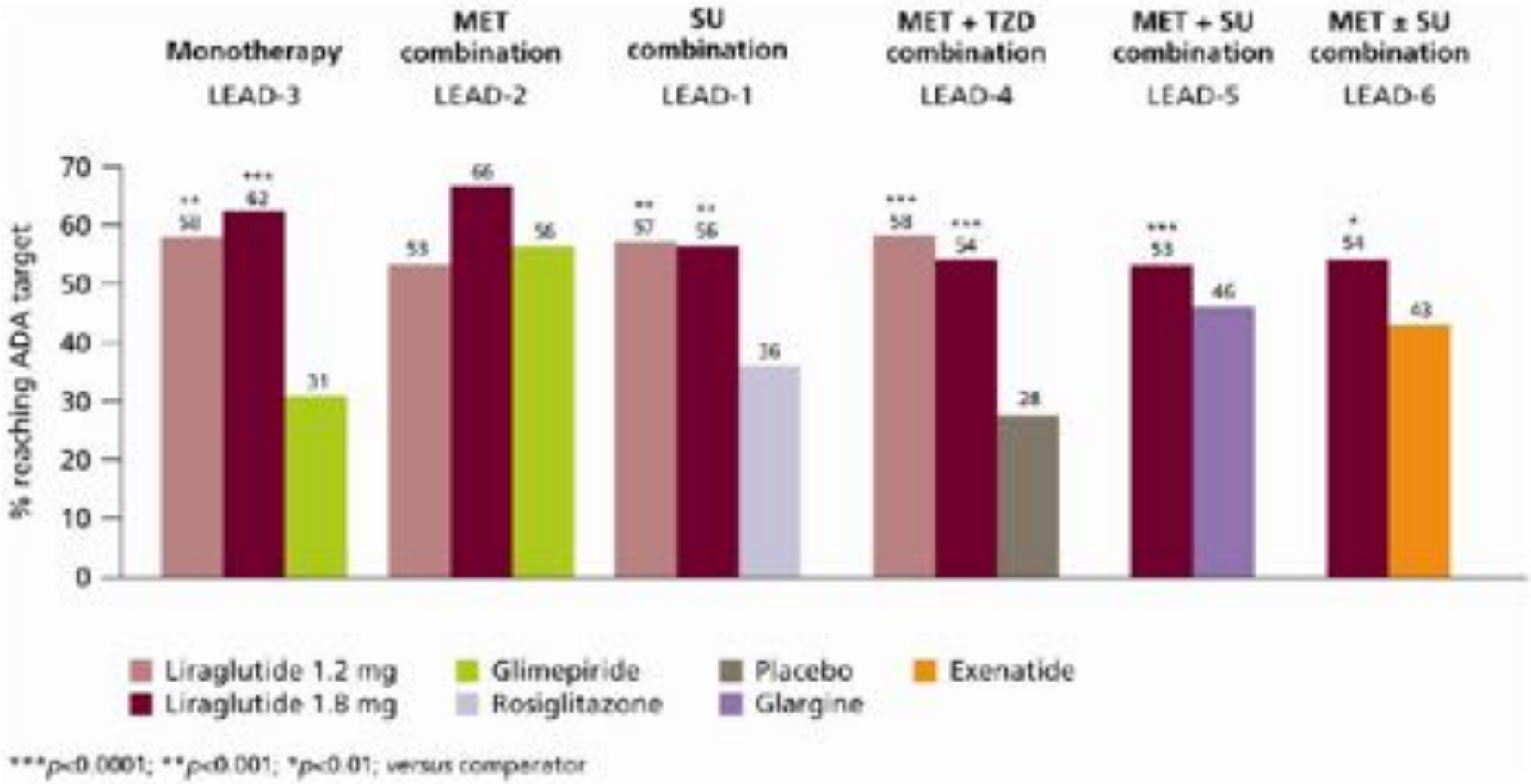
DeFronzo *Diabetes* **58**:773

… con un tratamiento unificado



Implementation strategies for pharmacologic management of type 2 diabetes as recommended by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD).[8]

A pesar de seguir tratamientos intensivos no todos los pacientes consiguen control glucémico



Sjöholm *Pharmaceuticals* **3**:764

esafíos en el diagnóstico y el tratamiento de la DM

Diagnóstico

La glucemia es un método poco sensible y poco específico
Se requiere un método de diagnóstico temprano y multifactor

- En algunos casos los pacientes ya presentan complicaciones
- No identifica la etiología de la enfermedad
- No permite predecir su evolución
- No permite inferir la incidencia de complicaciones

Tratamiento

No todos los pacientes responden igual.
Se requiere su estratificación

- Según riesgo de desarrollar diabetes
- Según riesgo de desarrollar complicaciones
- Según respuesta a diferentes tratamientos

BRIEFING ROOM | ISSUES | THE ADMINISTRATION | PARTICIPATE | 1600 PENN

THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE

PRECISION MEDICINE | INITIATIVE | PRINCIPLES | STORIES

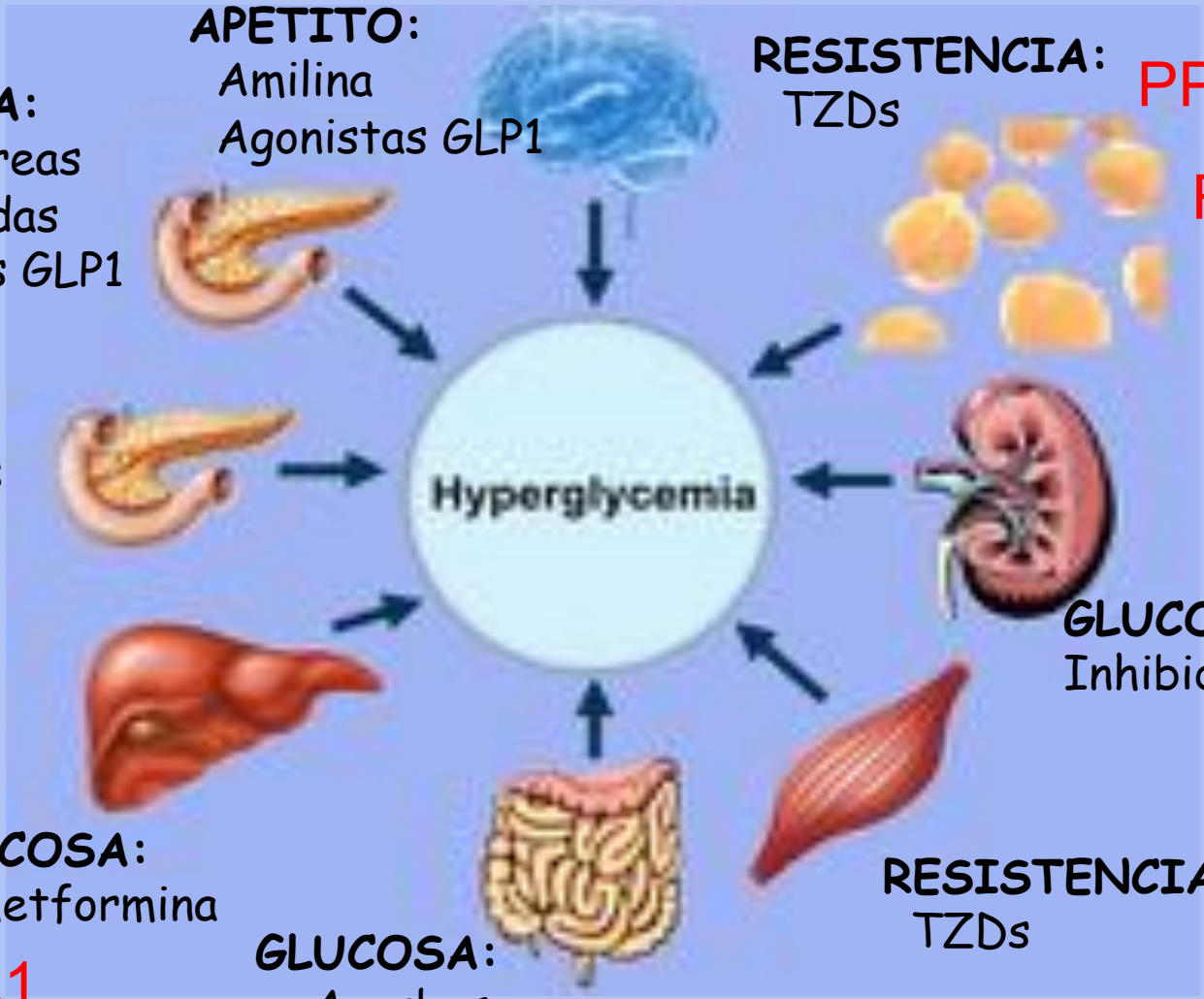
"Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type — that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?"

- President Obama, January 30, 2015

Hacia una medicina 4P

PREDICTIVA PREVENTIVA PERSONALIZADA PARTICIPATIVA

Hacia una medicina 4P



APETITO:
Amilina
Agonistas GLP1

INSULINA:
Sulfonilureas
Meglitinidas
Agonistas GLP1

CYP2C9

TCF7L2

HNF1A

RESISTENCIA:
TZDs

PPARG2

RBP4

GLUCAGON:
Amilina
Incretinas

GLUCOSA:
Inhibidores SLGT2

GLUCOSA:
Metformina

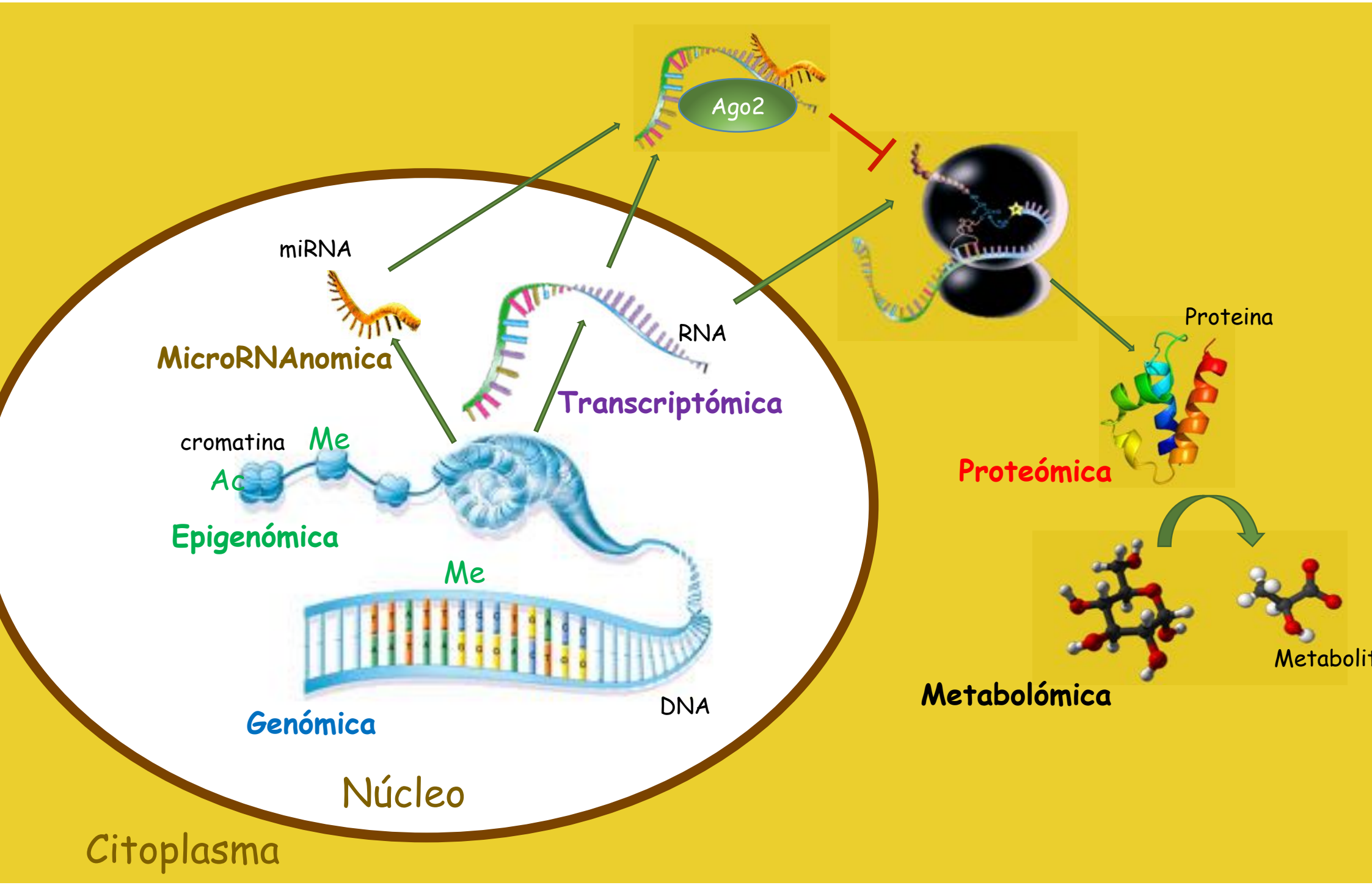
OCT1

PRKAA1

GLUCOSA:
Acarbosa

HNF4A

RESISTENCIA:
TZDs


Ago2
miRNA
MicroRNAnomica
RNA
Transcriptómica
cromatina
Me
Ac
Epigenómica
Me
DNA
Genómica
Núcleo
Citoplasma
Proteina
Proteómica
Metabolómica

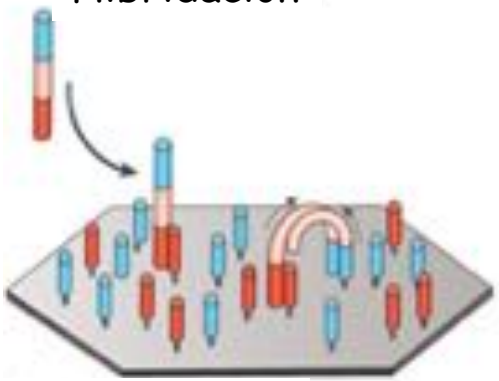
	Diana	Plataformas	Consideraciones
ENOMICA	DNA	Secuenciación Microarrays	La secuencia de DNA es invariable, por lo que se puede estudiar en tejidos accesibles (sangre, epiteliales)
PIGENOMICA	Metilación DNA Modificaciones histonas Unión factores trascripción	Secuenciación Microarrays	El epigenoma varía según la célula y las circunstancias fisiológicas, por lo que ha que estudiar el tejido relevante.
ANSCRIPTOMICA	RNA	Secuenciación Microarrays	La expresión de RNAs varía según tipo celular y circunstancias, por lo que hay que estudiar el tejido relevante.
ROTEOMICA	PROTEINAS	HPLC-MS MALDI-TOF MS Microarrays de proteinas	La expresión proteica varía según tipo celular celular y circunstancias, por lo que hay que estudiar el tejido relevante. Proteínas secreta pueden estudiarse en fluidos accesibles
ETABOLOMICA	METABOLITOS	LC-MS NMR	Variable según tipo delular y circunstancias. Puede estudiarse en fluidos accesibles
CRORNANOMICA	microRNAs	Secuenciación Microarrays	La expresión de miRNAs varía según tipo celular y circunstancias, por lo que hay que estudiar el tejido relevante. Sin embargo, también se secretan, por lo que se pueden estudiar en fluidos accesibles

Secuenciación

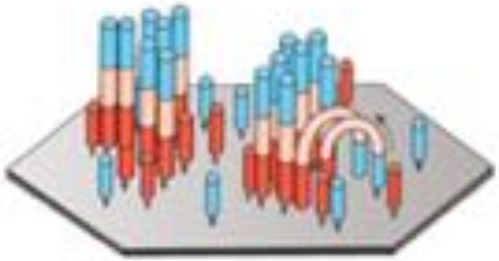
Muestra
(Acido nucleico)

Adaptadores 5'
Adaptadores 3'

Hibridación



Amplificación



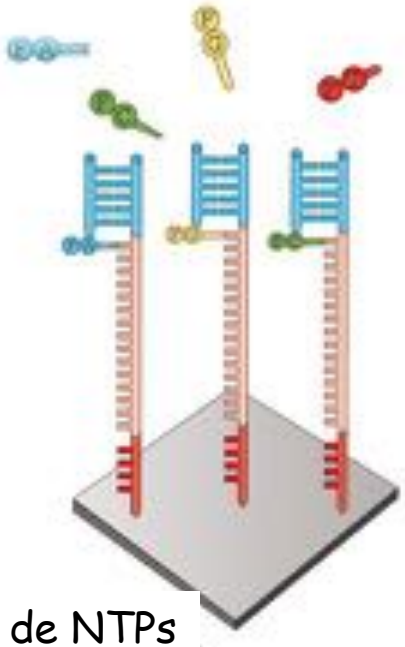
Generación de los clusters

NA

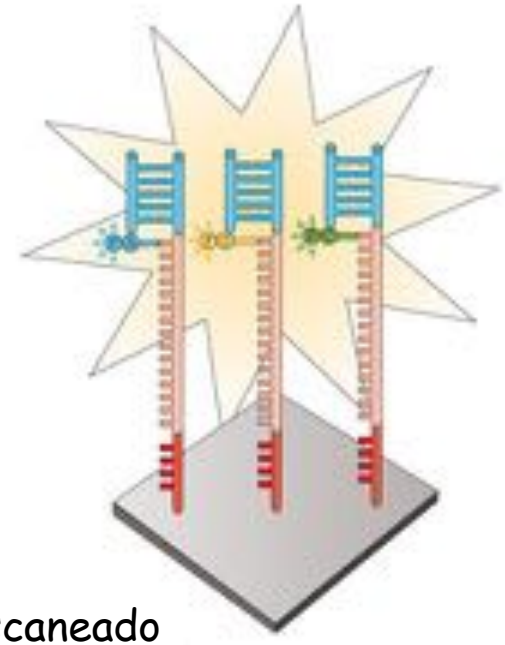
RNA

miRNA

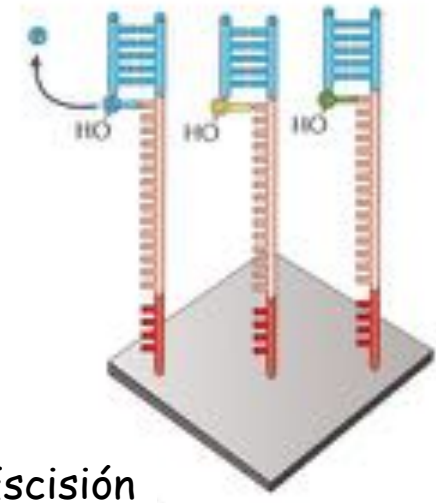
eviews | Genetics



Adición de NTPs

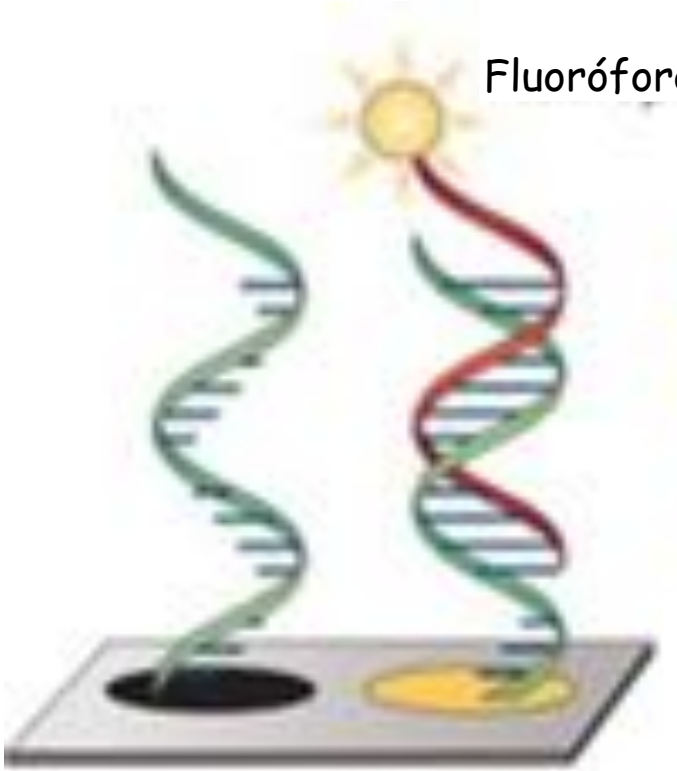


Escaneado



Escisión

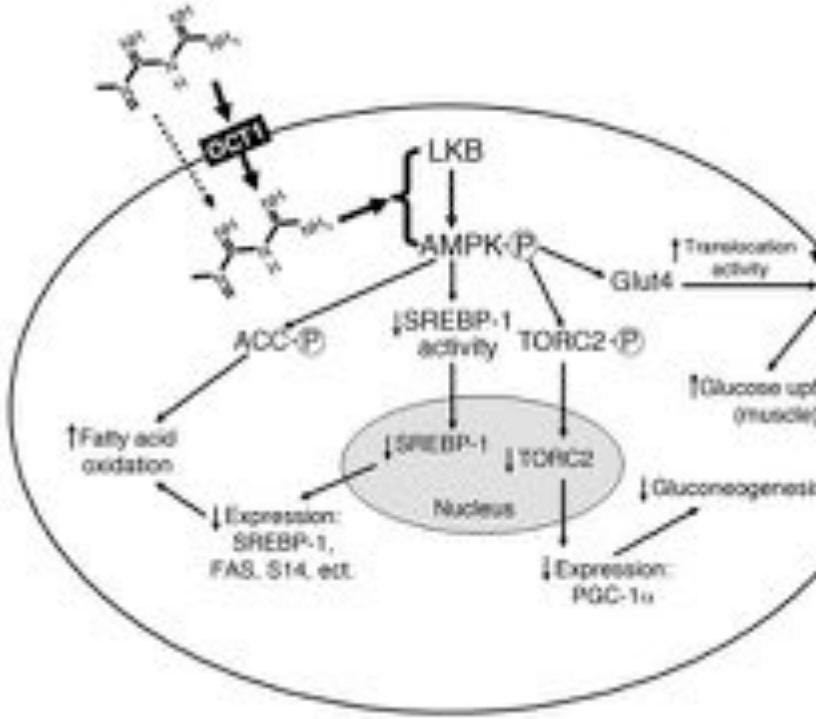
Microarrays



Color e intensidad indican hibridación

Nature Reviews

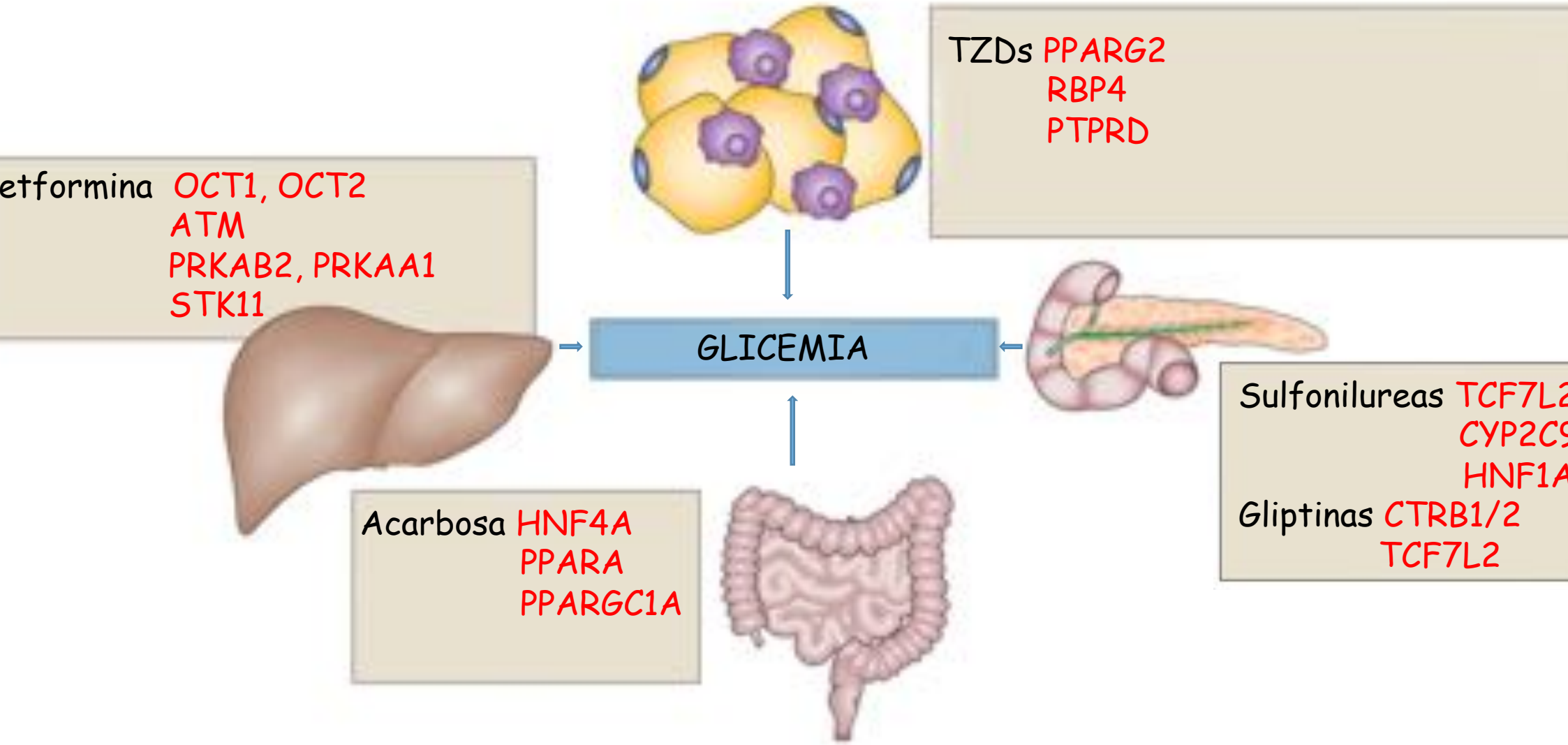
La genómica en el tratamiento de la DM2



Diagnóstico
Estratificación
Prescripción

Shu et al. *J Clin Invest* **117**:1422 (2

Farmacogenómica en DM2



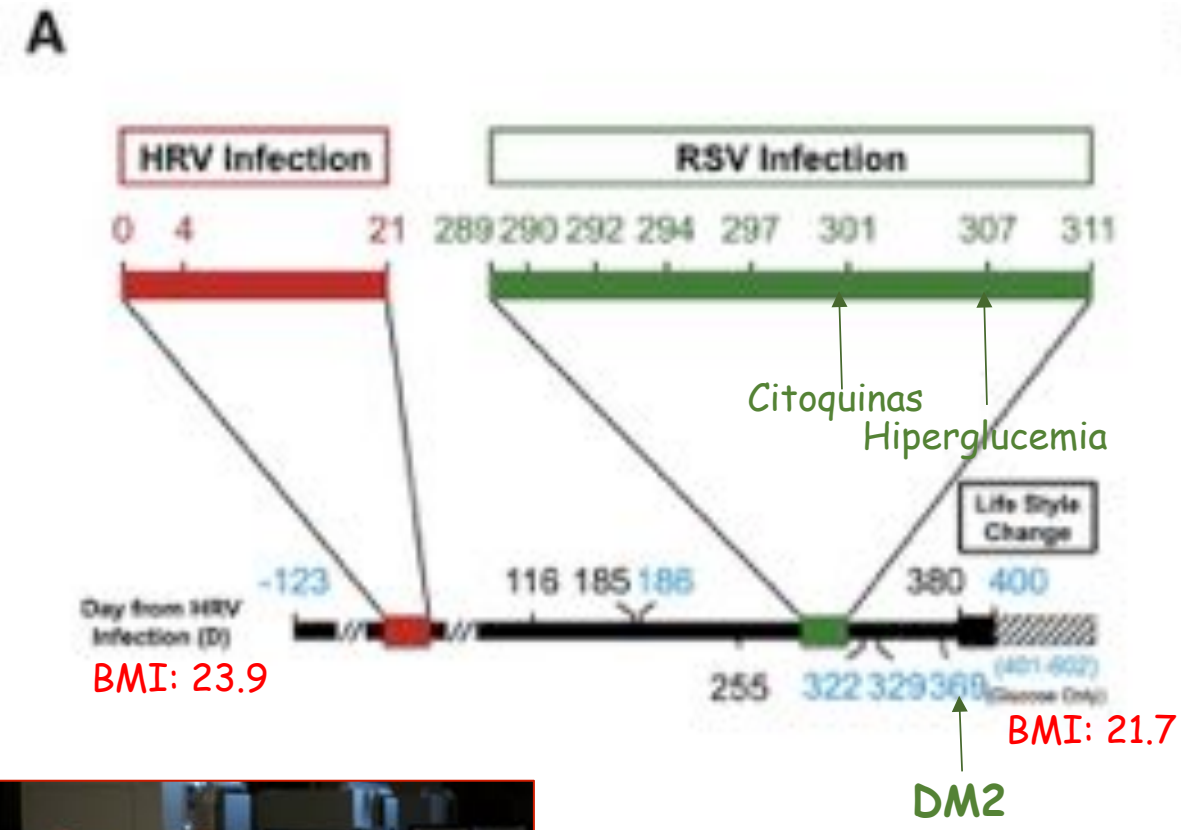
Maruthur et al. *Diabetes Care* **37**:876

Farmacogenómica en DM2

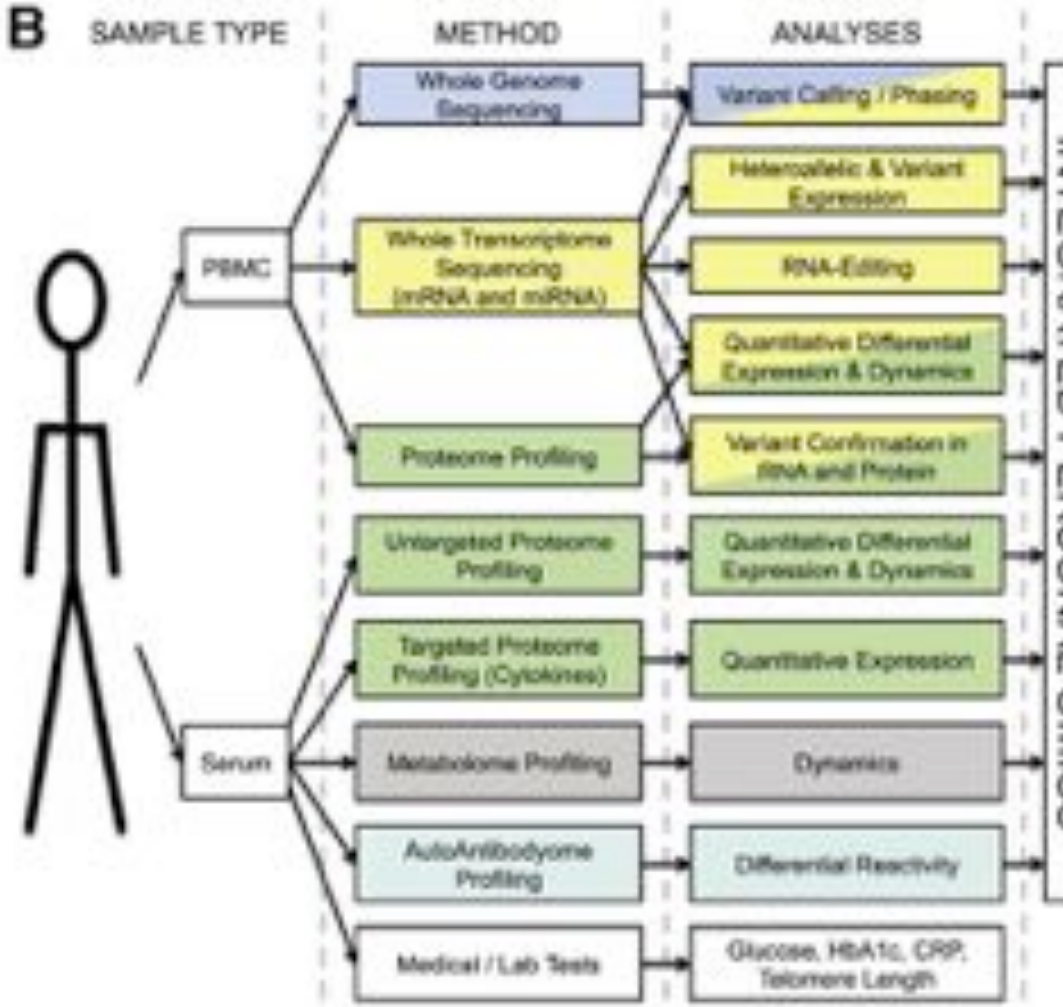
NPs riesgo
NPs prognosis
NPs respuesta a fármacos

Maximizar el beneficio
Minimizar el daño

Un ejemplo de medicina personalizada: El "narcis-oma"

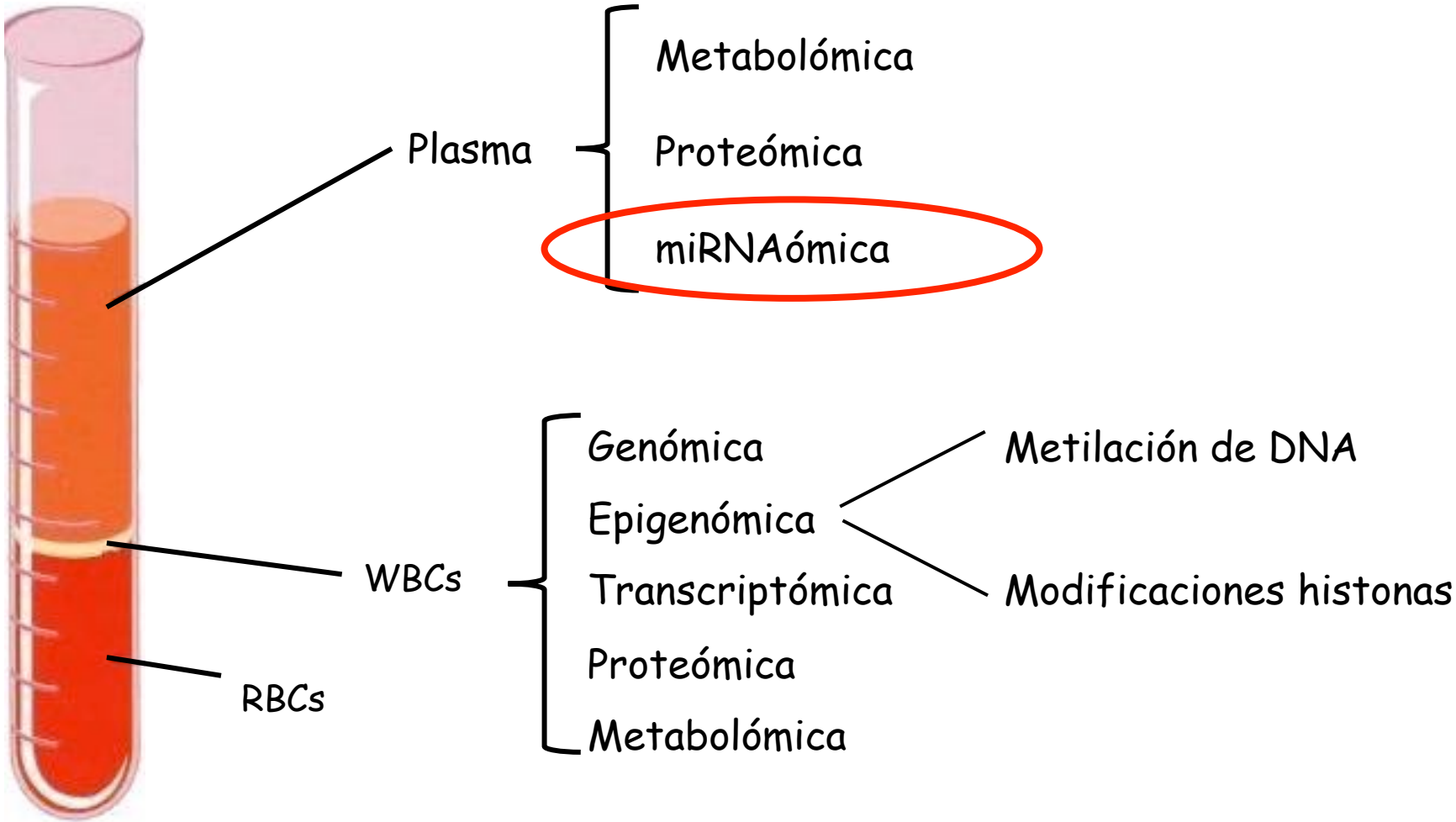


Michael Snyder
Stanford University, CA
54 años

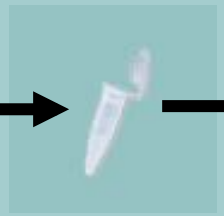


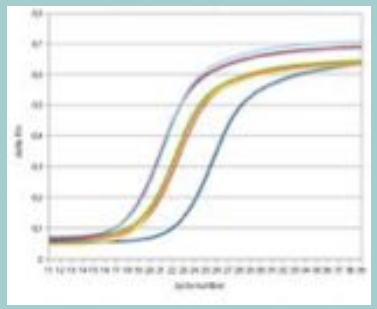
Chen et al. *Cell* **148**:1293

La búsqueda de biomarcadores para prediabetes



Aislamiento y análisis de miRNAs circulantes: Diseño experimental

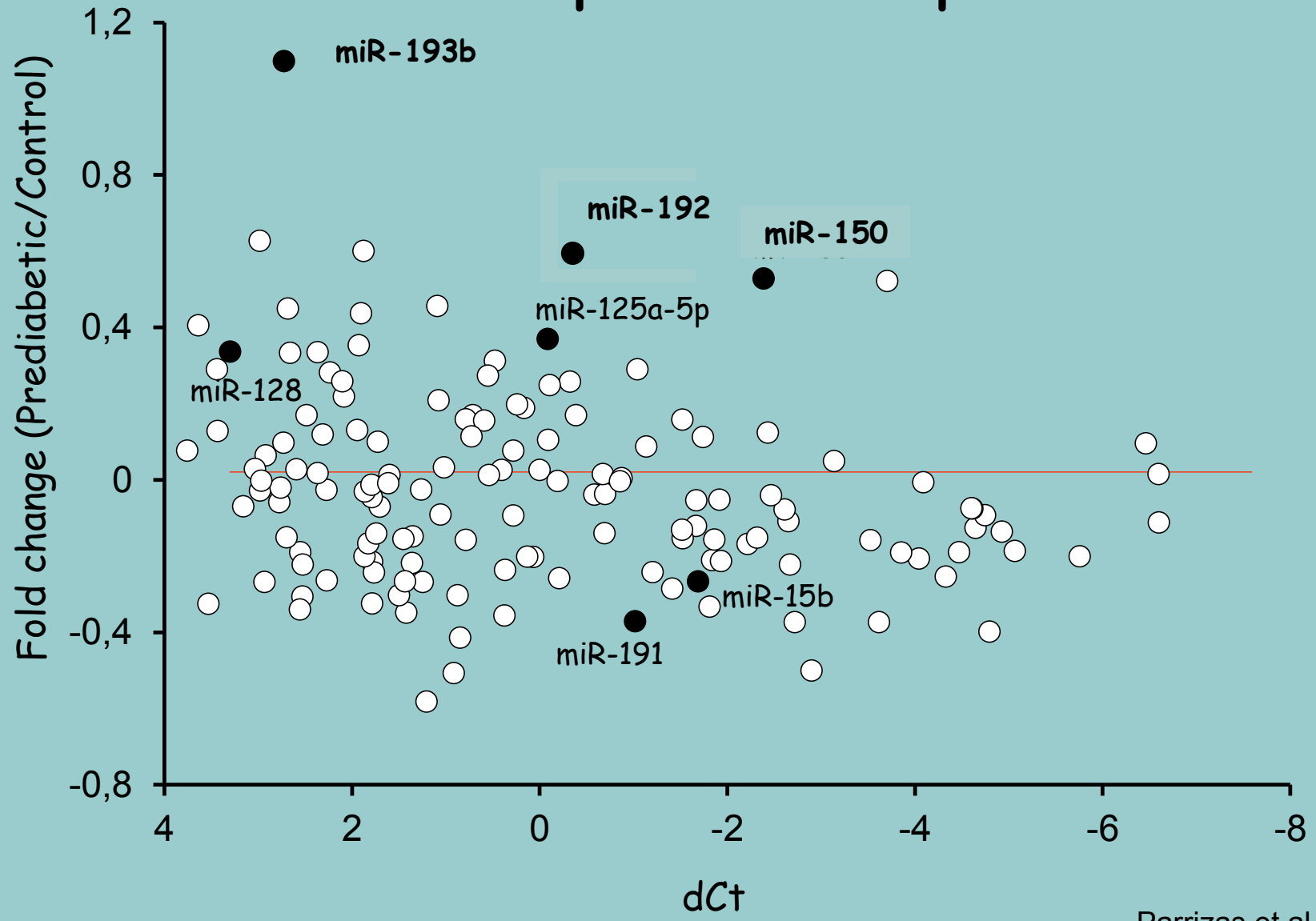




Suero → RNA → RT-PCR → Comparación entre grupos

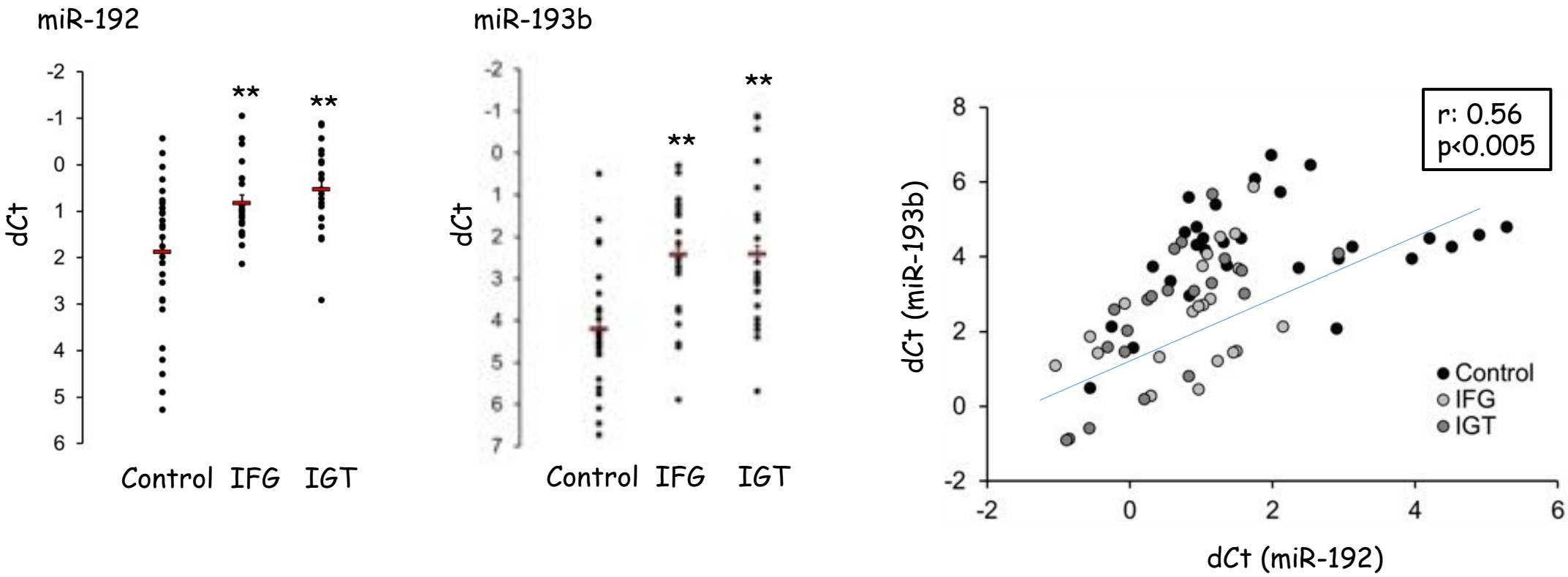
- Individuos **Control** (n=18)
- Invividuos Prediabéticos **IFG** (n=10)
- Individuos Prediabéticos **IGT** (n=10)

Perfil diferencial de c-miRNAs en suero de pacientes prediabéticos



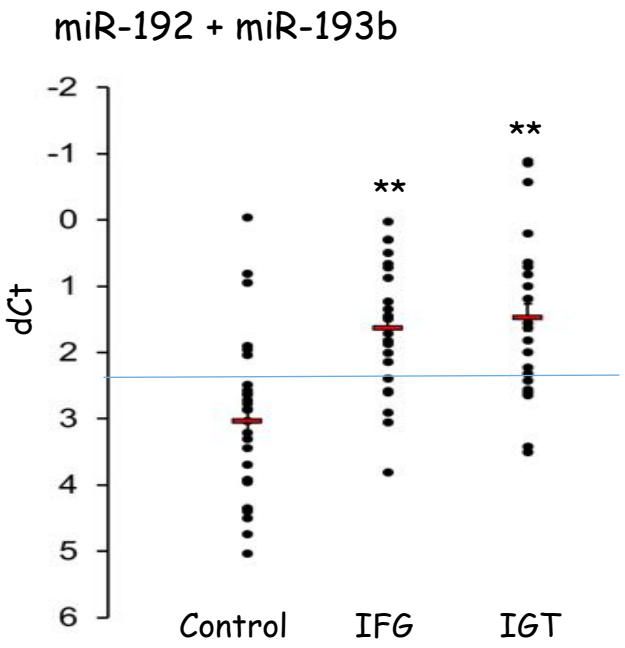
Parrizas et al. *JCEM* **100**(3):E407-15

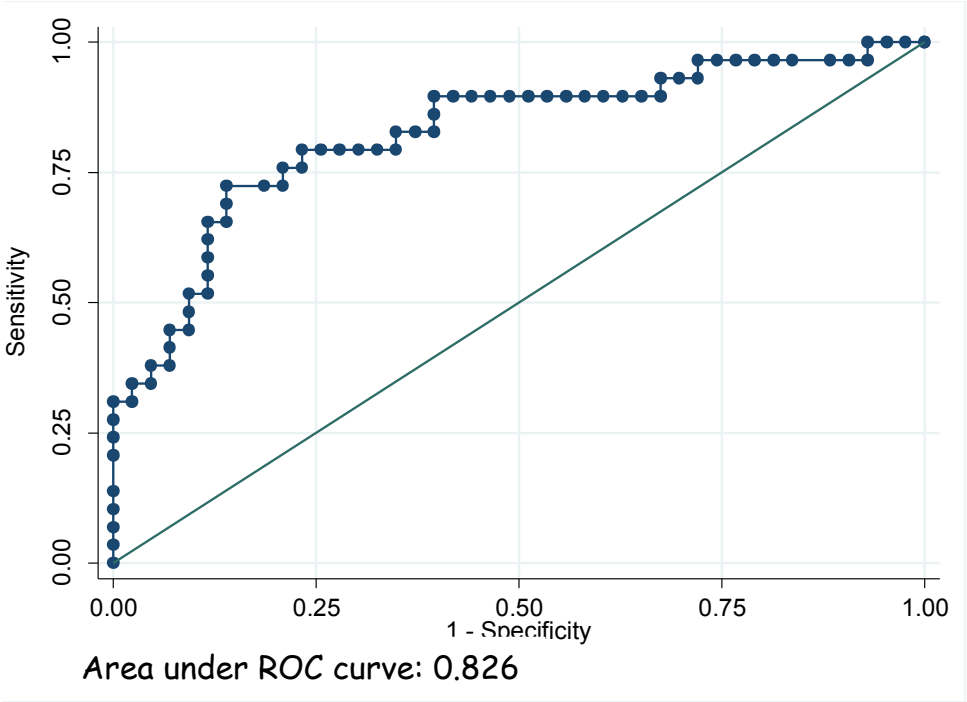
miR-192 + miR-193b se encuentran aumentados en suero de pacientes prediabéticos



Parrizas et al. *JCEM* **100**(3):E407-15

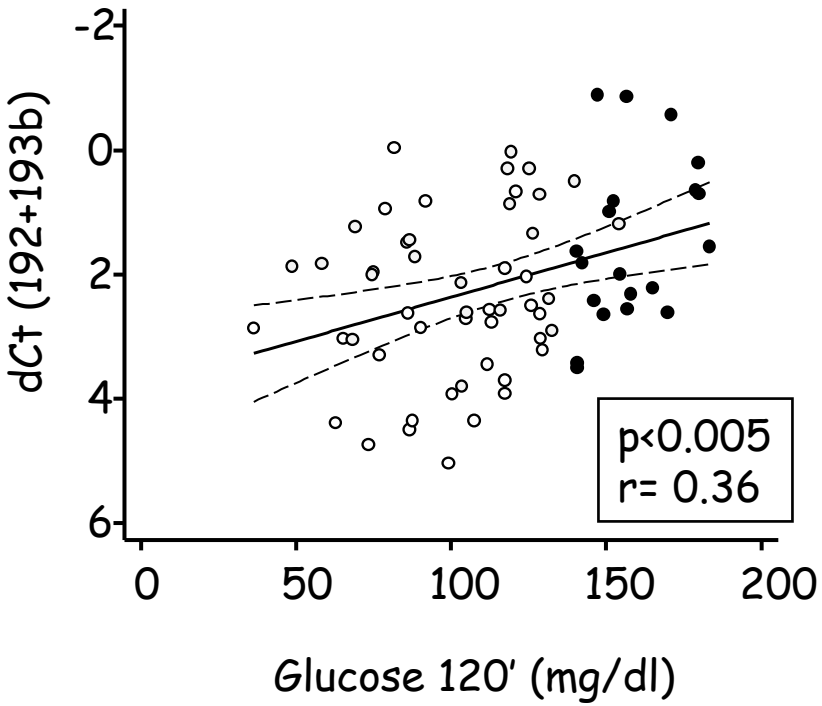
miR-192+miR-193b en suero predicen prediabetes

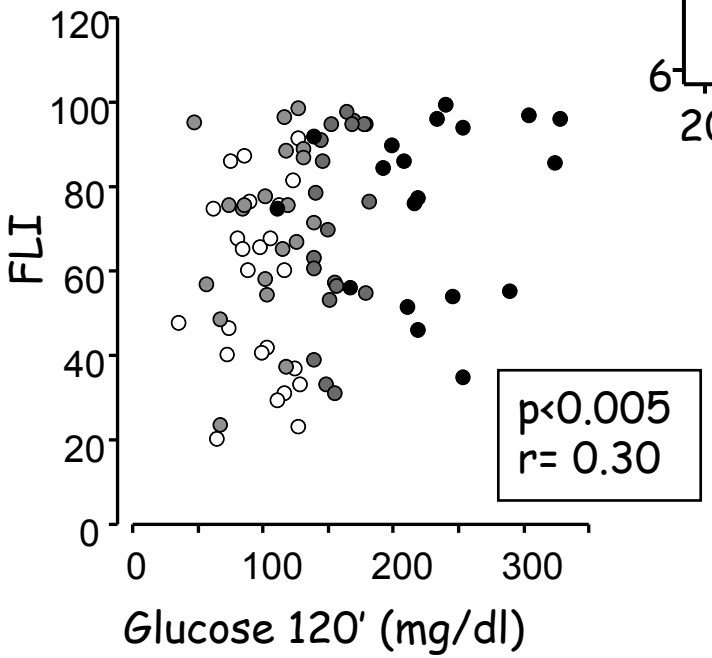


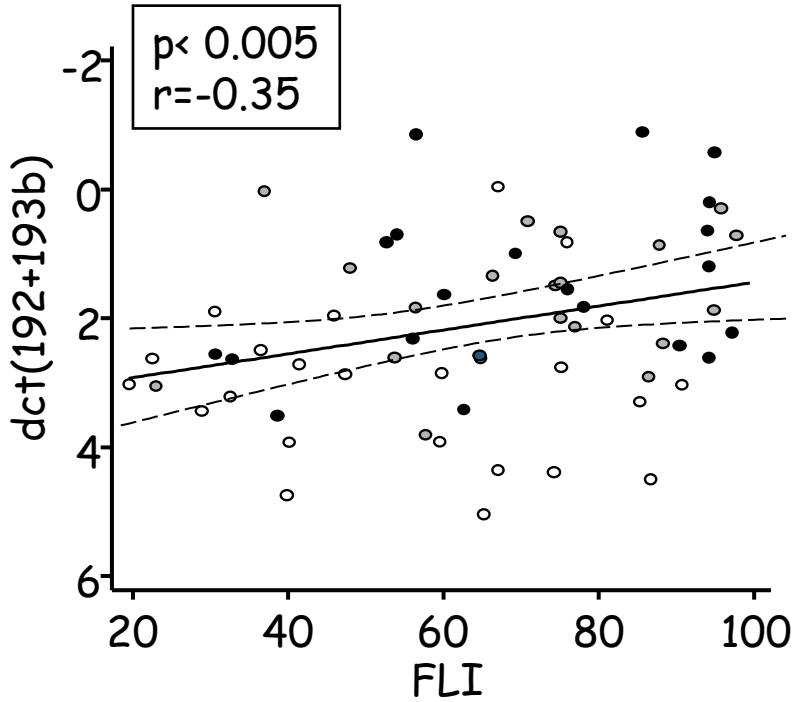


Parrizas et al. *JCEM* **100**(3):E407-15

R-192+miR-193b correlacionan con parámetros metabólic



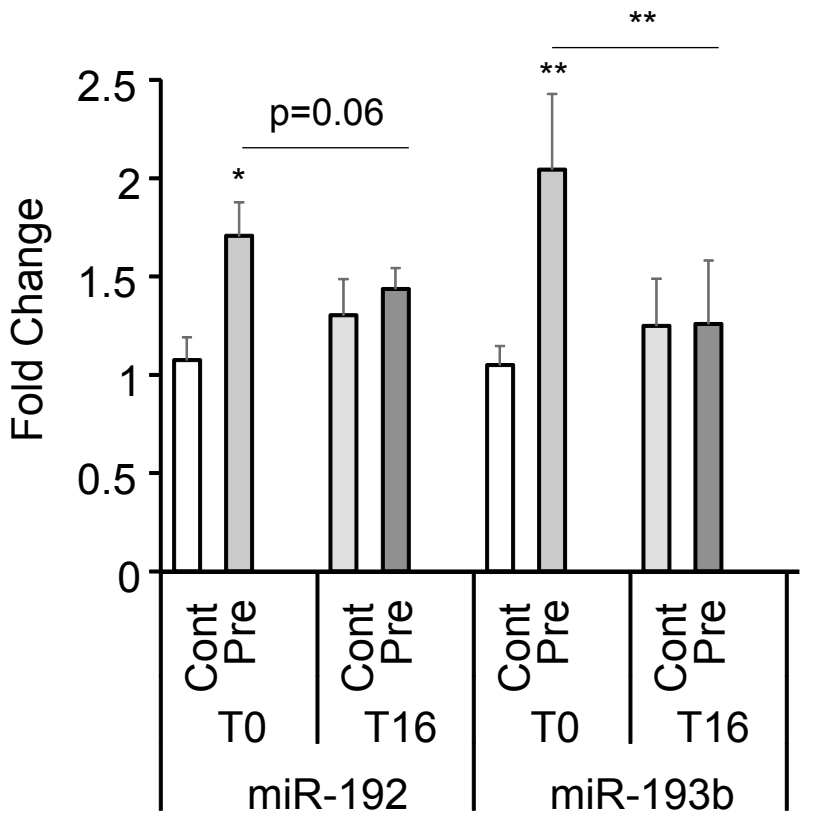




JCEM **100**(3):E407-15 (

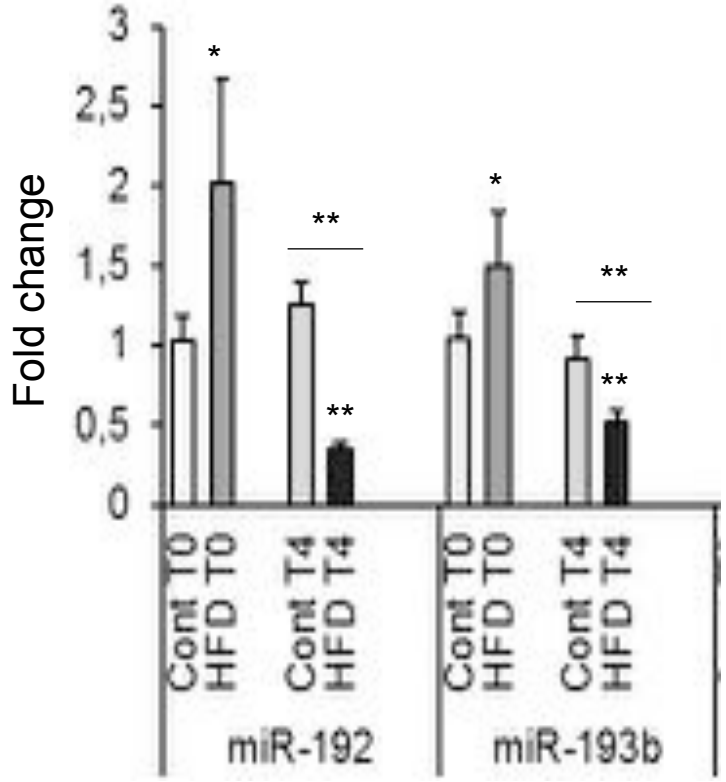
miR-192 y miR-193b reflejan respuesta al tratamiento

Prediabetes IFG+IGT



n=6

Ratones HFD intolerantes a la glucosa

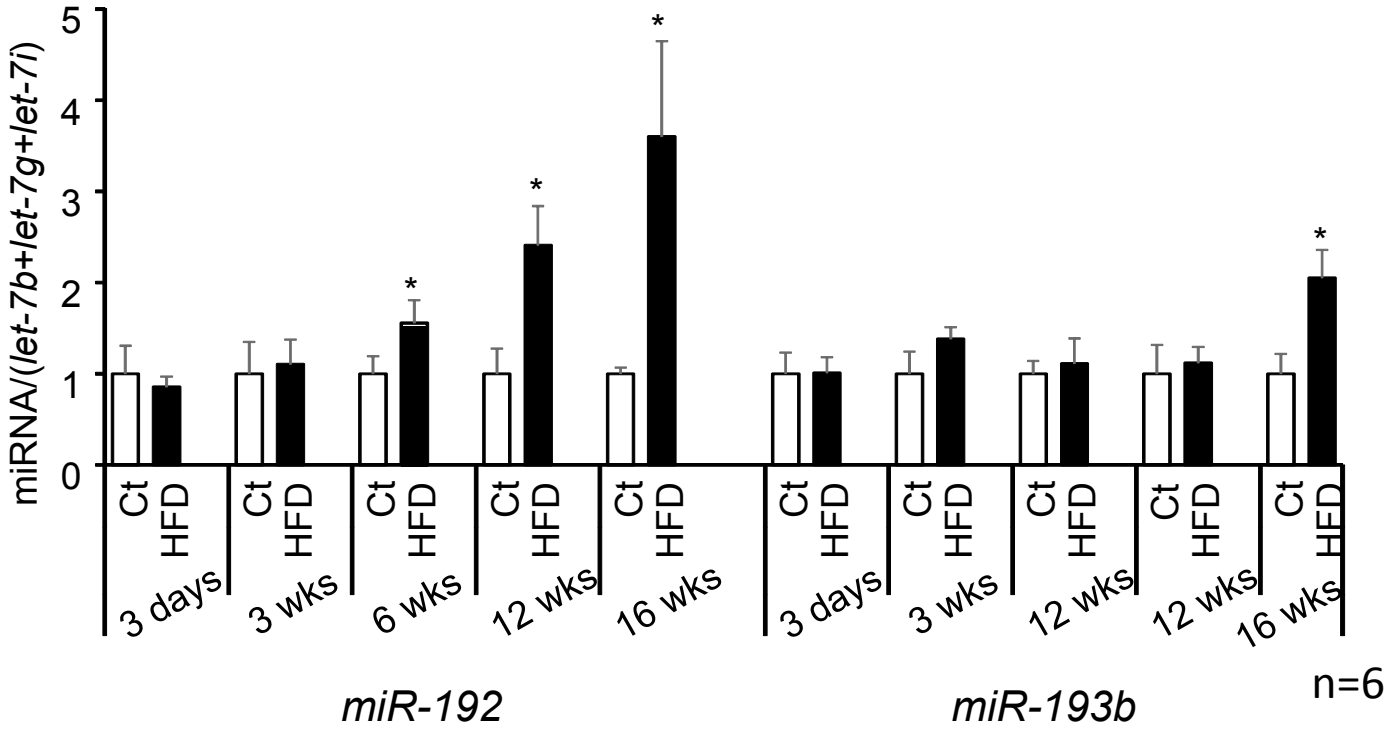


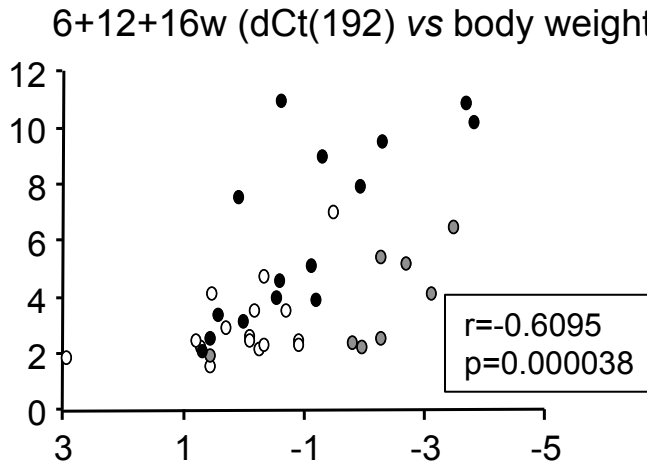
n=8

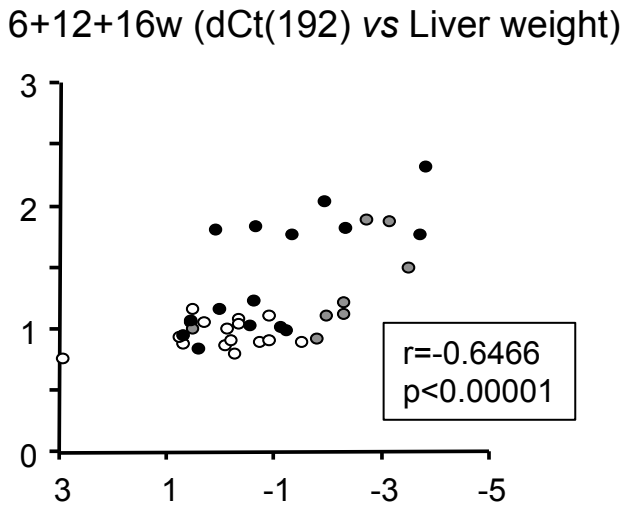
0.05
0.005

Parrizas et al. *JCEM* **100**(3):E407-15

miR-192 y miR-193b aumentan en suero en paralelo al desarrollo del fenotipo de diabetes en ratones

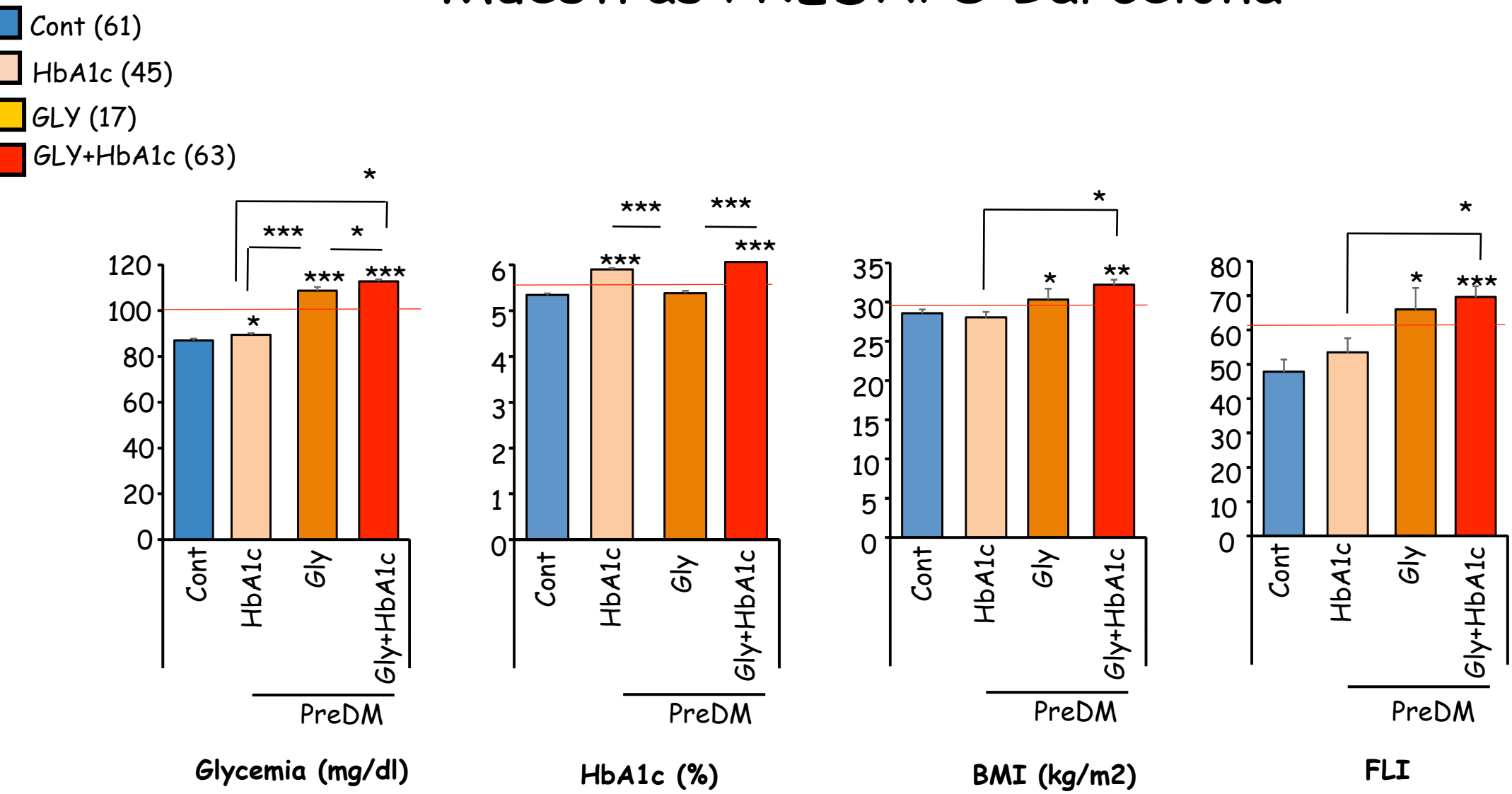




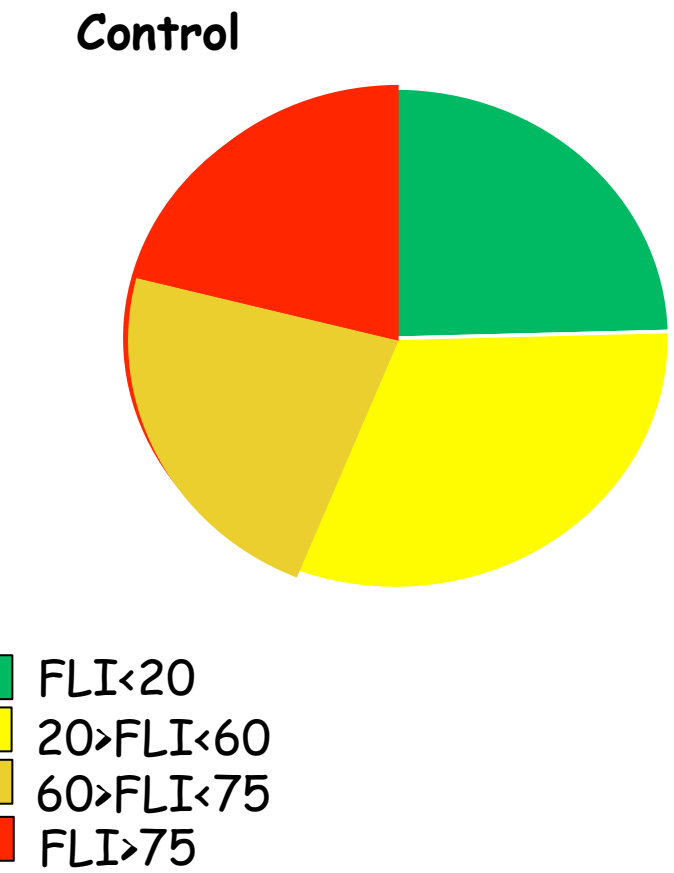


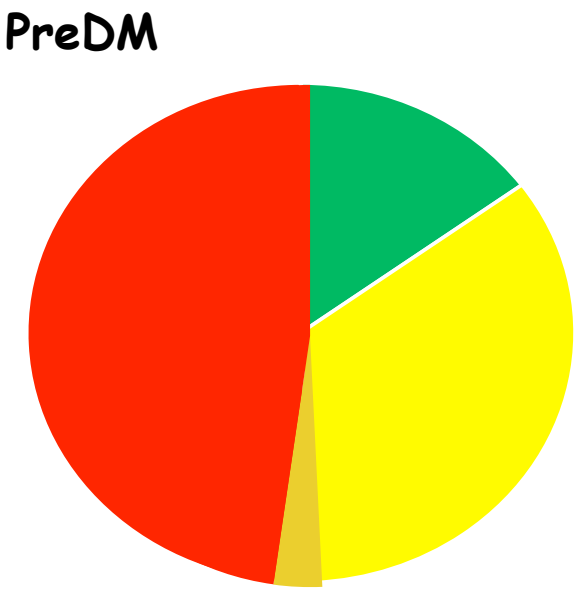
0.05

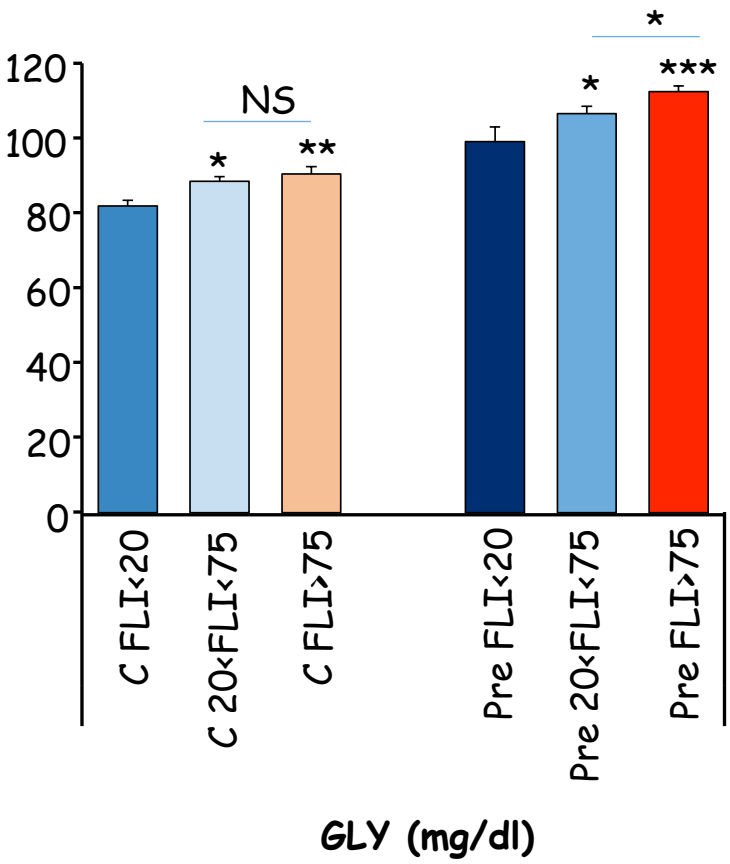
Muestras PREDAPS Barcelona



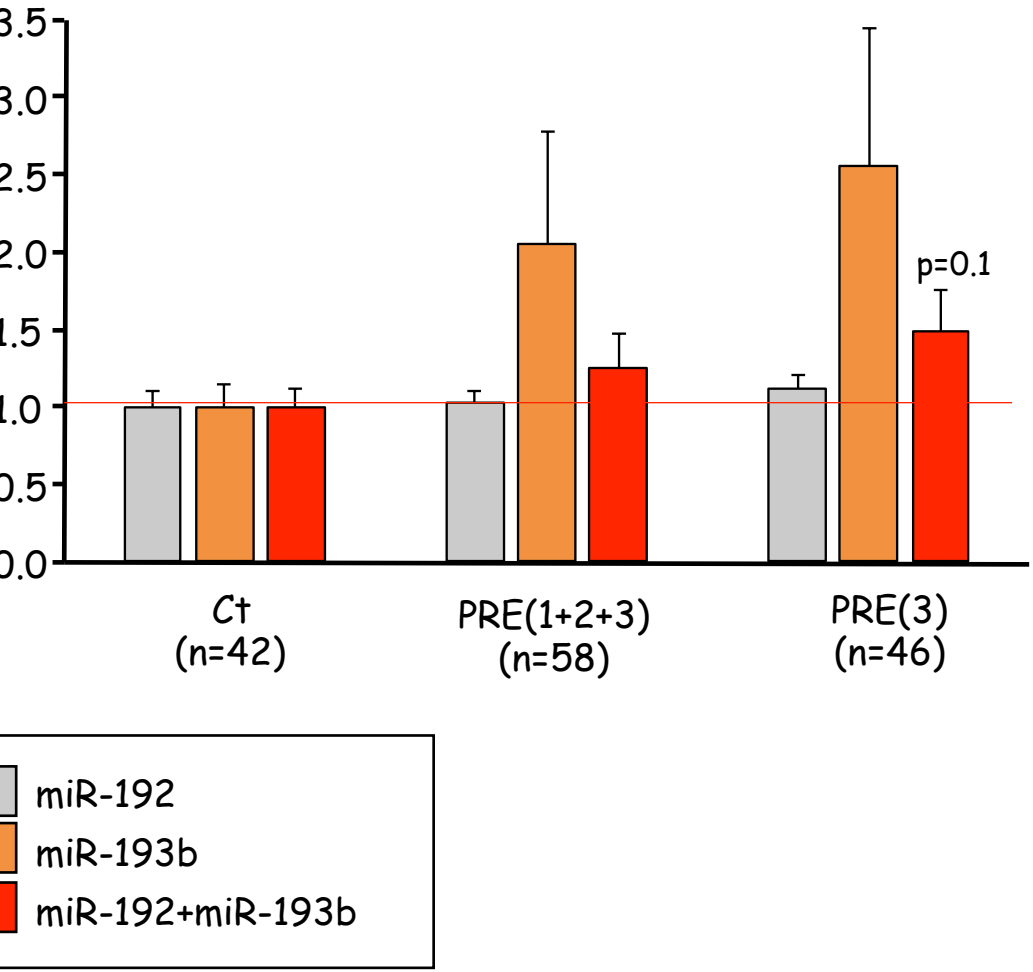
Prevalencia de hígado graso en controles y prediabéticos

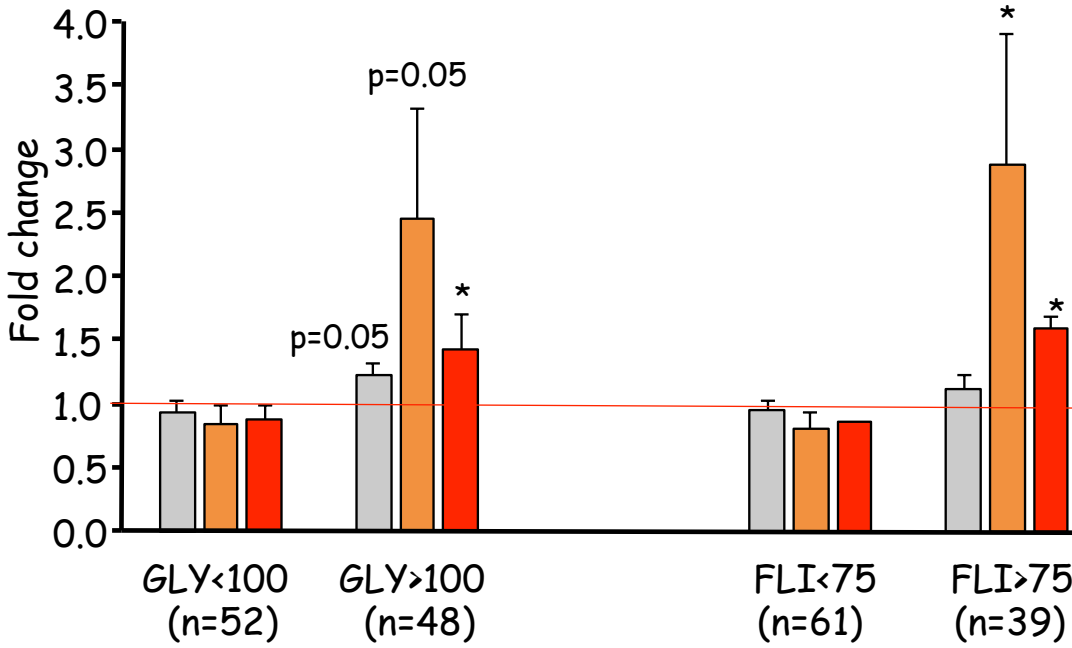




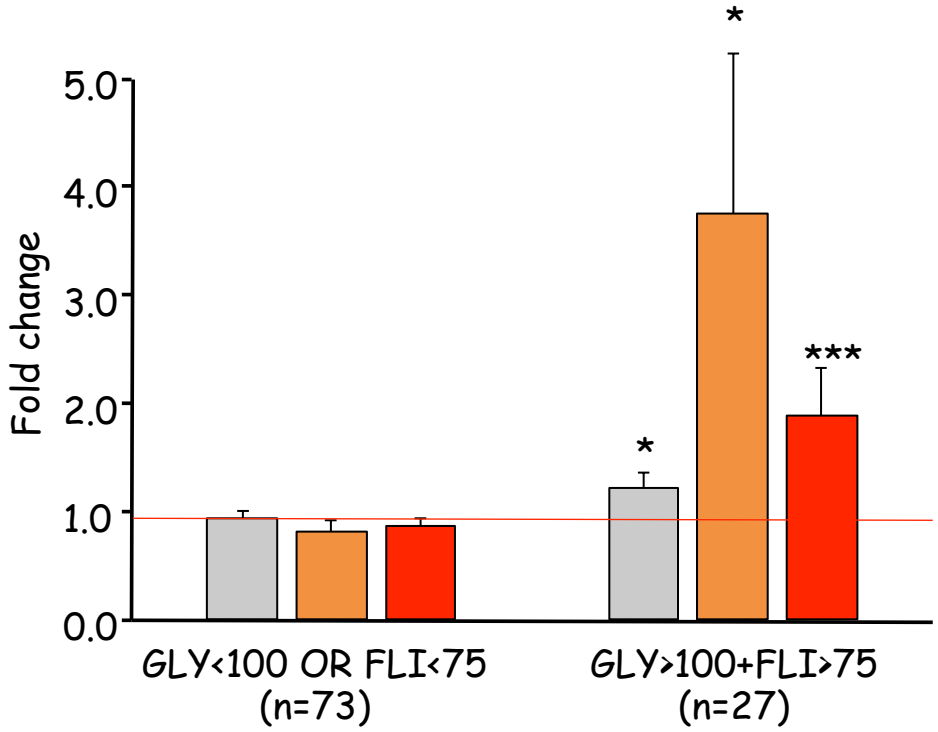


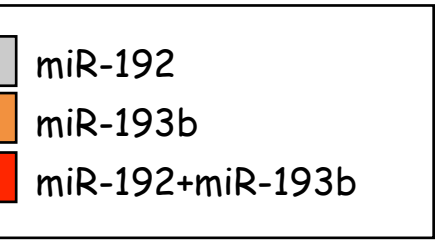
miR-192+miR-193b están aumentados in GLY>100 or FLI>7





miR-192+miR-193b are increased in GLY>100 + FLI>75





En resumen…

- Combinaciones de biomarcadores proporcionados por las diferentes ómicas tienen el potencial de facilitar la personalización del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con DM2, maximizando el beneficio y minimizando el desarrollo de complicaciones.

- Aún queda un camino por recorrer, para identificar combinaciones óptimas de marcadores que proporcionen la mayor información con el menor coste económico.

diabetes obesity Research

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

IDIBAPS

Carlos Castaño

María Pallarès

Laura Brugnara

Anna Novials

Xavier Cos

Josep Franch

Manel Mata

Xavier Mundet

PREDAPS
Estudio de Prediabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Cistromics

Foodomics

Nutrigenomics

Kinomics

Metabolomics

Archaeomics

Epigenomics

Morphomics

Regulomics

Toxicogenomics

Phosphoproteomics

Proteomics

Kinomics

Alternatomics

Glycomics

Behavioromics

Genomics

Lipoproteomics

Secretomics

Exomics

Transcriptomics

Lipidomics

Fluxomics

Interactomics

Orfeomics

NOVARTIS

EFSD European Foundation for the Study o