

Nuevos biomarcadores epigenéticos para la diabetes: miRNAs circulantes en el estudio PREDAPS

Marcelina Párrizas
badcell@gmail.com

The word cloud illustrates the co-expression of miR-21-5p with numerous other miRNAs. The size of each text node indicates the strength of co-expression. Nodes are color-coded according to their position in the main figure:

- Top Row (Large Nodes):**
 - let-7a-5p (dark green)
 - miR-192-5p (light green)
 - miR-486-5p (orange)
 - miR-143-3p (yellow)
 - miR-16-5p (light orange)
 - miR-574-5p (light yellow)
 - miR-378a-3p (yellow)
 - miR-619-5p (orange)
 - miR-125a-5p (light orange)
 - miR-423-5p (light yellow)
 - miR-151a-5p (yellow)
 - miR-99b-5p (orange)
- Middle Row (Medium Nodes):**
 - miR-191-5p (dark green)
 - miR-10b-5p (orange)
 - miR-182-5p (orange)
 - miR-182a-3p (yellow)
 - miR-10a-5p (orange)
 - miR-30e-5p (dark green)
 - miR-142-5p (orange)
 - miR-92a-3p (yellow)
 - miR-10a-5p (orange)
 - miR-30d-5p (light yellow)
 - miR-320a (light orange)
 - miR-92b-3p (light orange)
 - miR-18c-5p (light orange)
 - miR-451a (yellow)
 - let-7f-5p (orange)
 - miR-100-5p (orange)
 - miR-27a-3p (dark green)
 - miR-181a-5p (orange)
 - miR-451a (yellow)
 - let-7f-5p (orange)
 - miR-26a-5p (light orange)
 - miR-98-5p (light orange)
 - let-7a-5p (dark green)
 - miR-16-5p (light orange)
 - miR-93-5p (light orange)
- Bottom Row (Small Nodes):**
 - miR-151a-3p (dark green)
 - miR-186-5p (light orange)
 - miR-221-3p (light orange)
 - miR-148a-3p (light yellow)
 - miR-155-5p (light yellow)
 - miR-181a-5p (orange)
 - miR-26a-5p (light orange)
 - miR-146b-5p (light orange)
 - let-7e-5p (light orange)
 - miR-151a-3p (dark green)
 - miR-181a-5p (orange)
 - miR-22-3p (light orange)
 - miR-151a-3p (dark green)
 - let-7b-5p (light green)
 - let-7f-5p (orange)
 - miR-148a-3p (light yellow)
 - let-7a-5p (dark green)
 - let-7g-5p (light green)
 - miR-30a-5p (light orange)
 - let-7a-5p (dark green)

TRATAMIENTO PROACTIVO

Mantenimiento de la salud

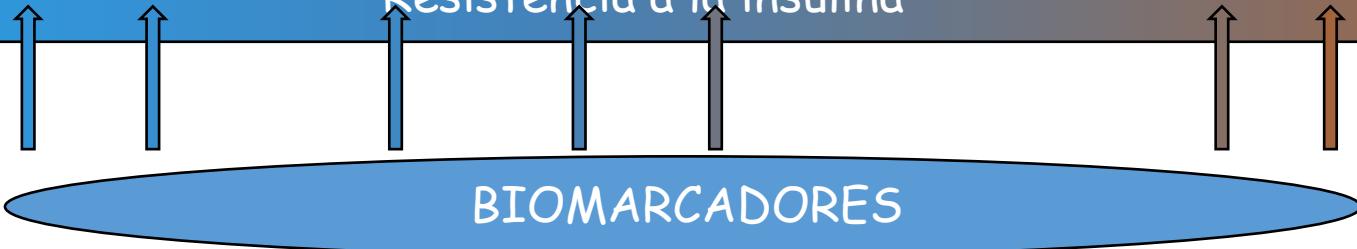
TRATAMIENTO REACTIVO

Alivio de los síntomas

SALUD
Normoglucemia

PREDIABETES
Picos de hiperglucemia
Inflamación, Glicosilaciones
Alteraciones epigenéticas
Resistencia a la insulina

T2D
Hiperglucemia
Resistencia a la insulina
Complicaciones CV



MEDICINA 4P



PREDICTIVA



PREVENTIVA



PERSONALIZADA



PARTICIPATIVA

Desafíos en el diagnóstico y el tratamiento de la DM2

Diagnóstico



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

- 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

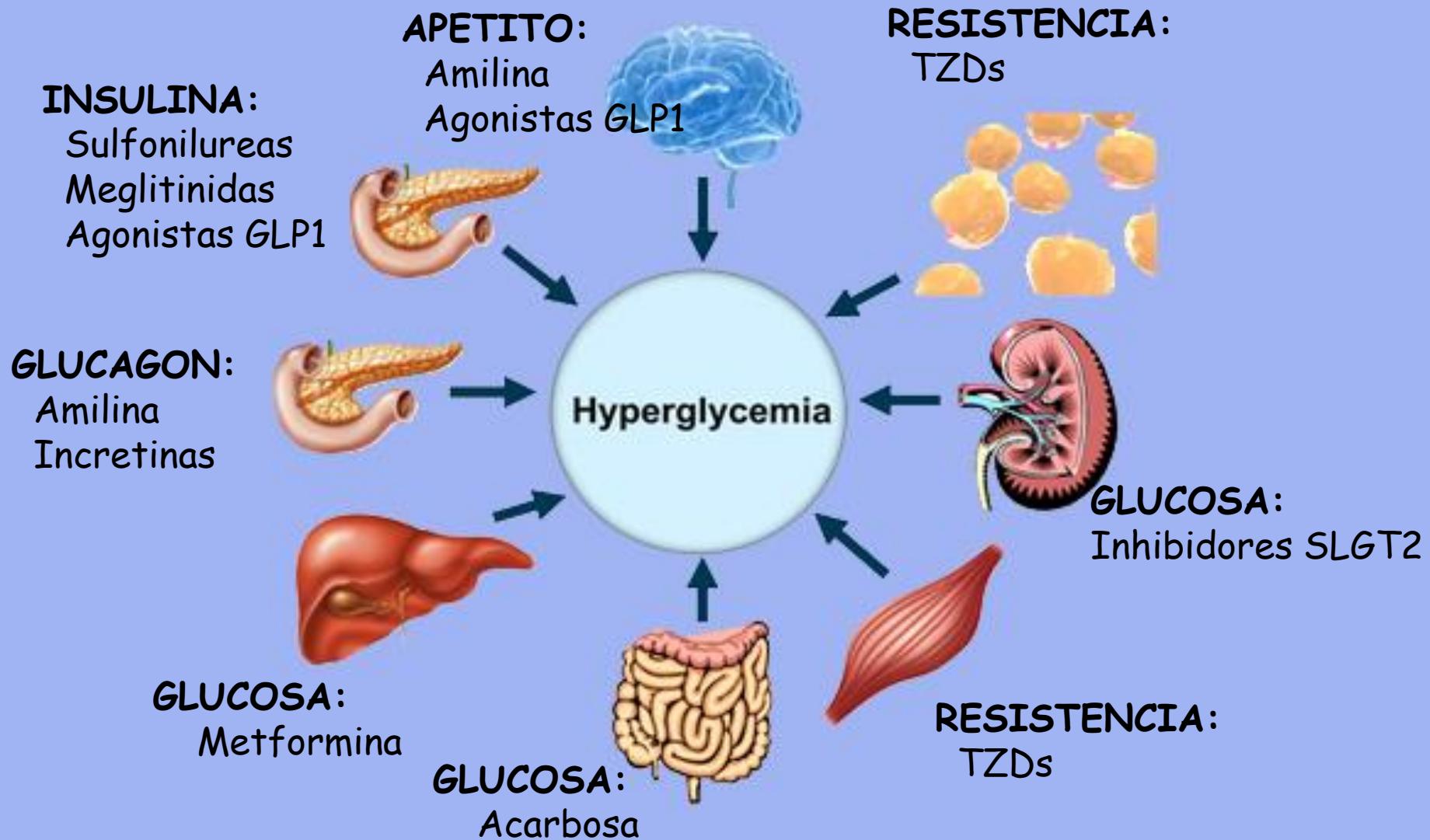
Tratamiento



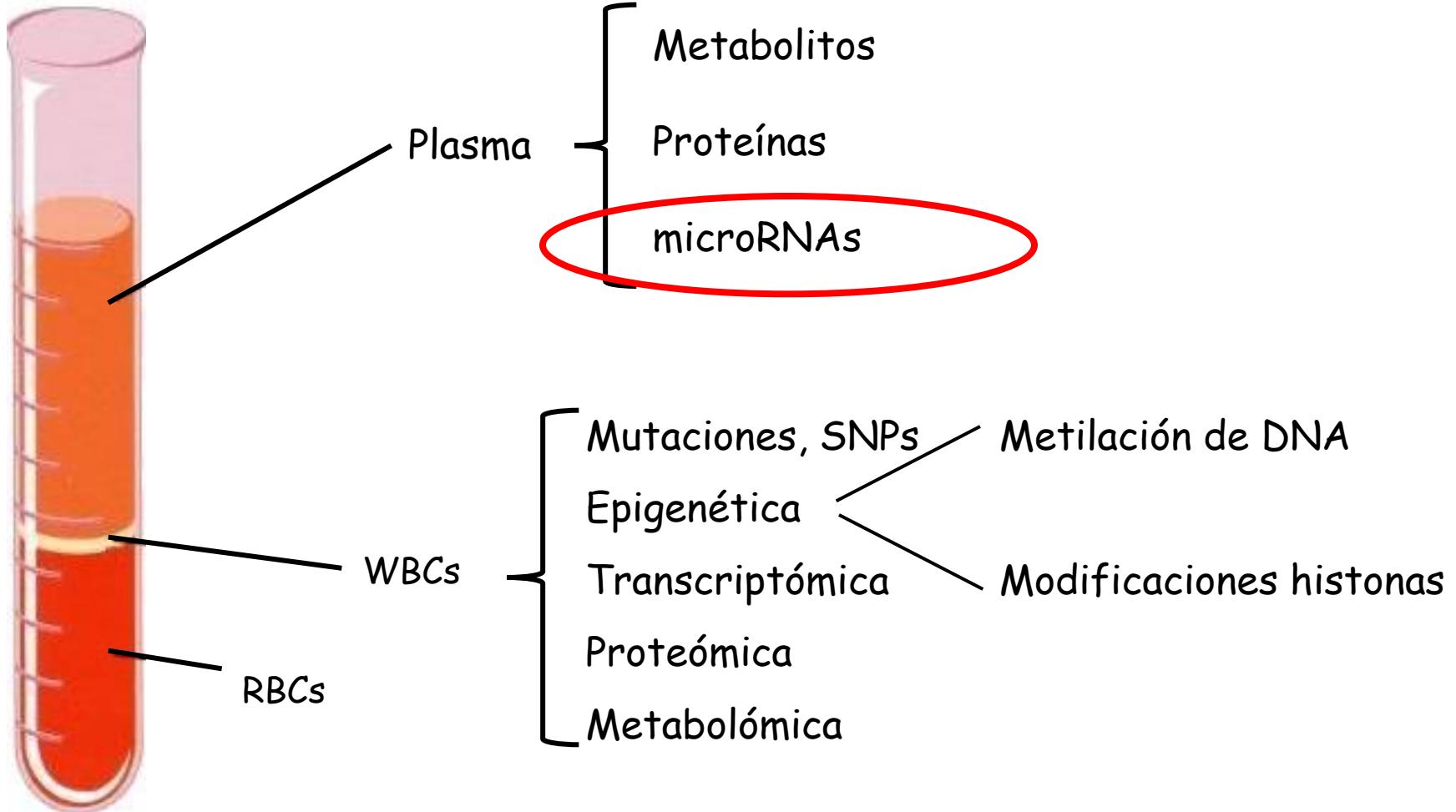
No todos los pacientes responden igual.

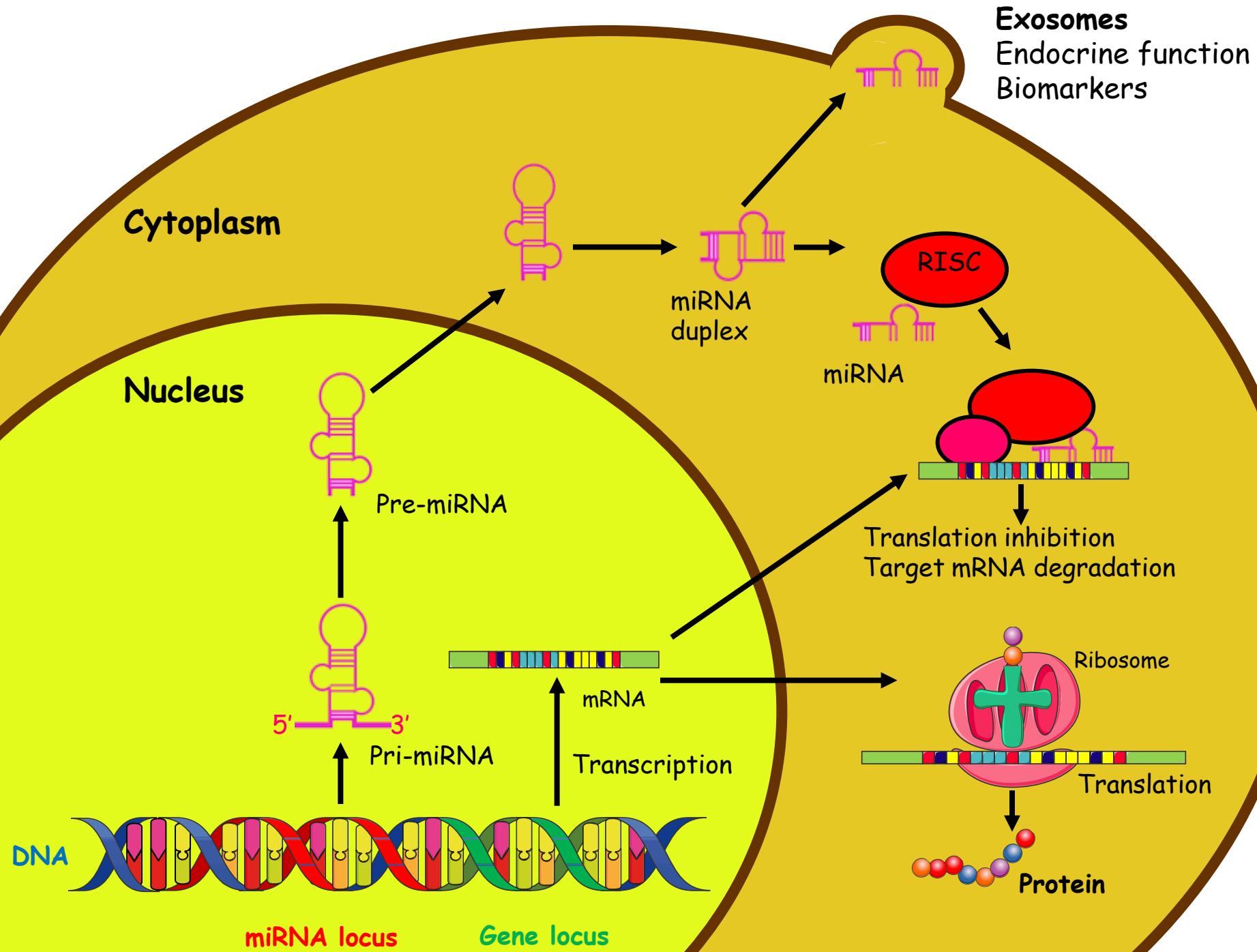
Se requiere su estratificación

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



La búsqueda de biomarcadores para prediabetes

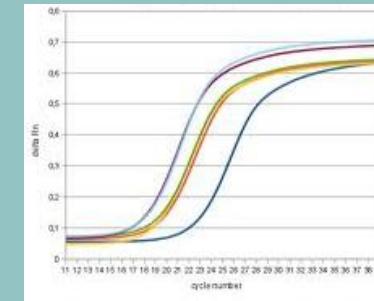




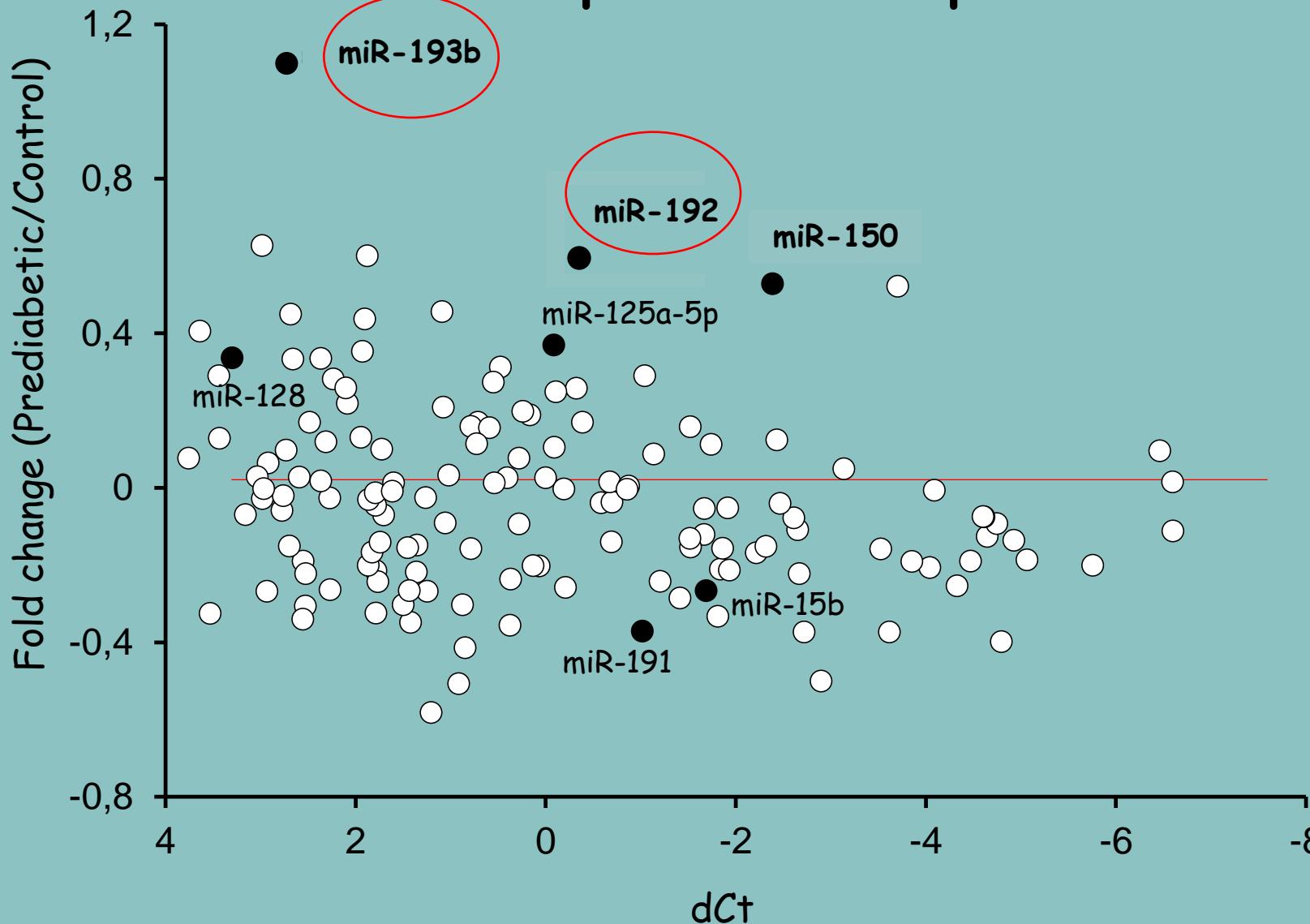
Aislamiento y análisis de miRNAs circulantes: Diseño experimental



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



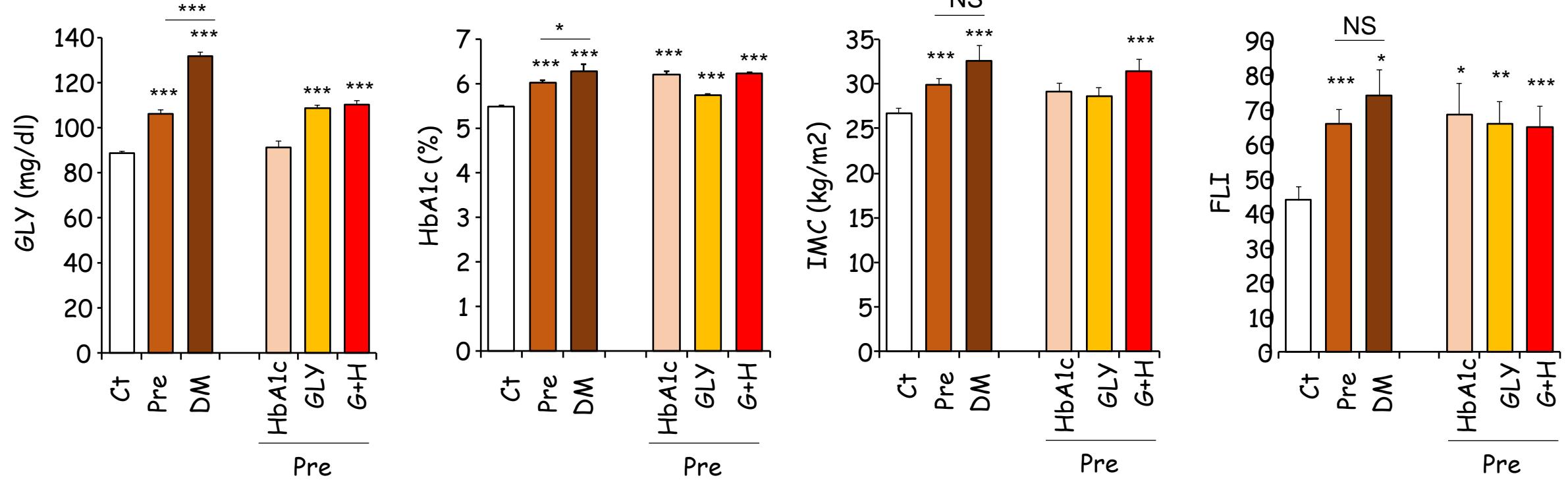
Perfil diferencial de c-miRNAs en suero de pacientes prediabéticos



Muestras PREDAPS Barcelona

2013 (Total=164)	2014 (Total=164)	2015 (Total=136)	2016 (Total=100)
164	145 (88%)	121 (74%)	93 (57%)
	19	11 (58%)	6 (32%)
		4	1

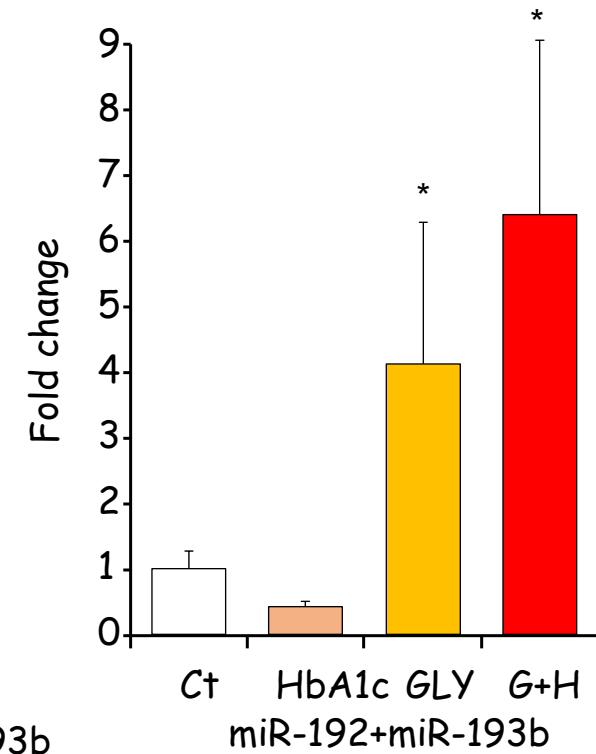
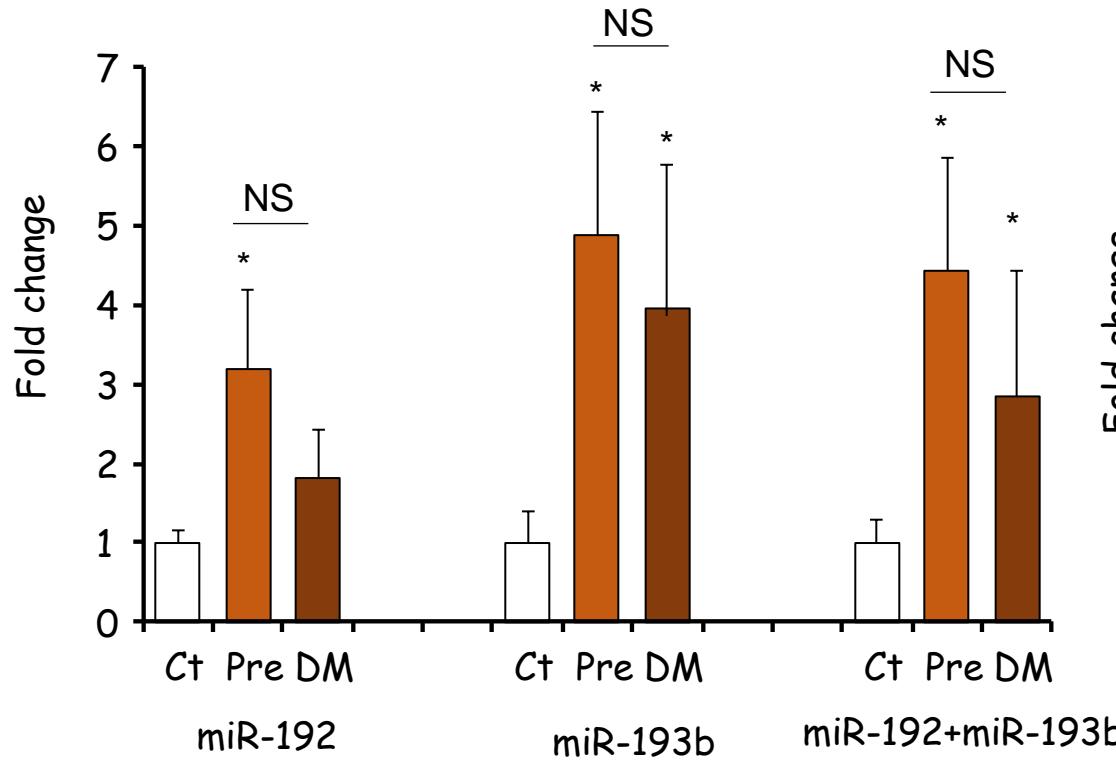
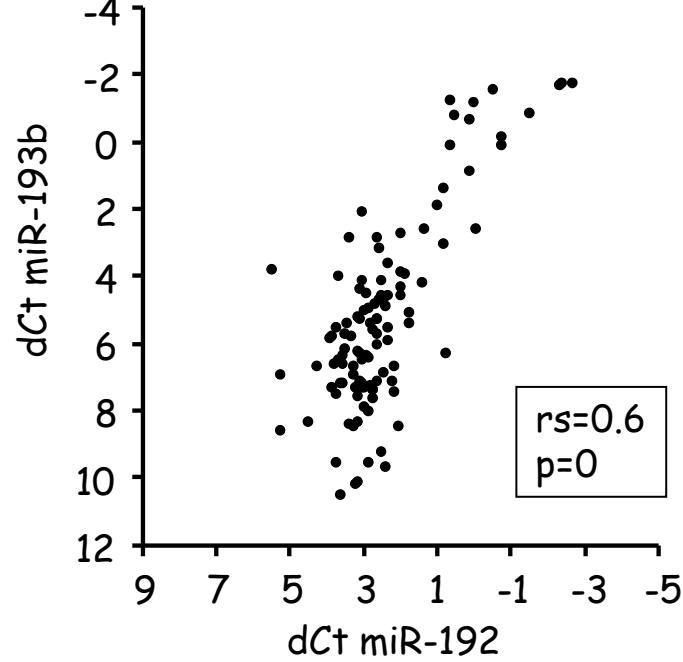
Muestras PREDAPS Barcelona



Cont (56)
 Pre (46)
 DM (8)
 HbA1c (8)
 GLY (19)
 GLY+HbA1c (19)

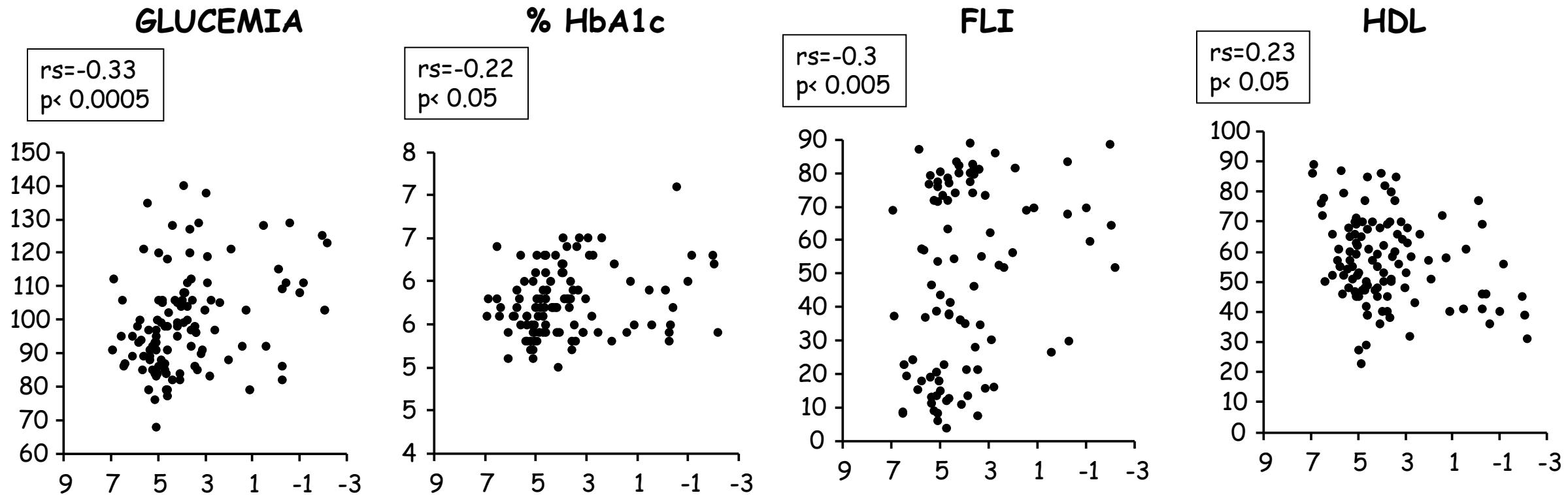
* p<0.05
 ** p<0.005
 *** p<0.0005

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

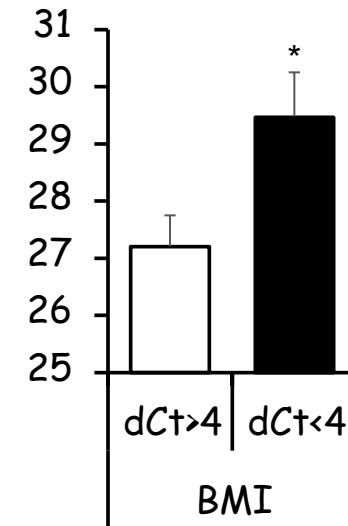
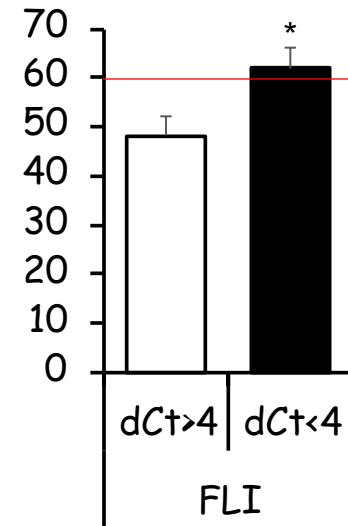
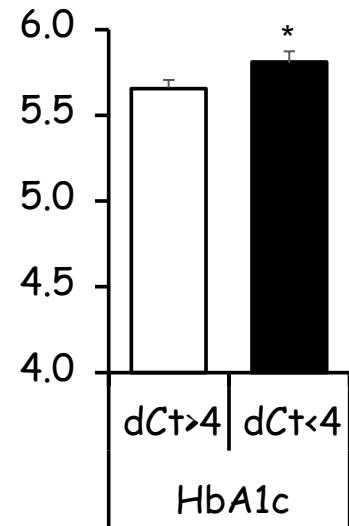
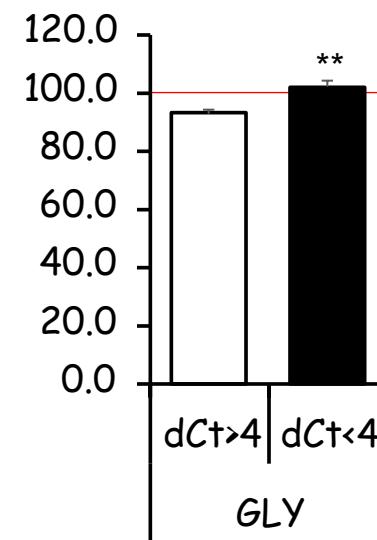


* $p<0.05$

miR-192+miR-193b correlacionan con diversos parámetros fisiológicos



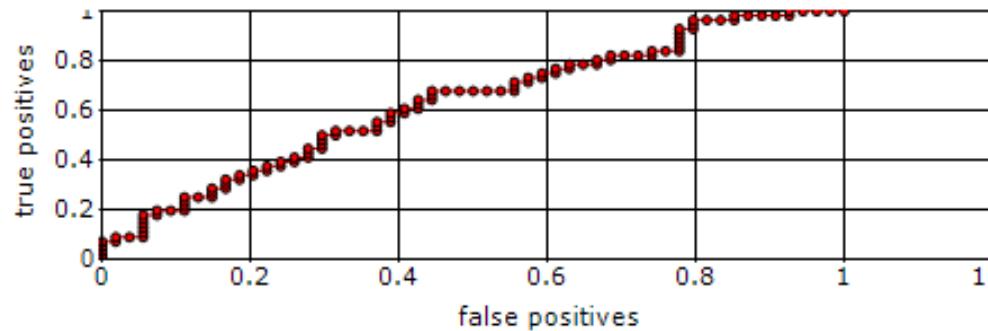
Los individuos con niveles elevados de miR-192+miR-193b presentan un perfil patológico



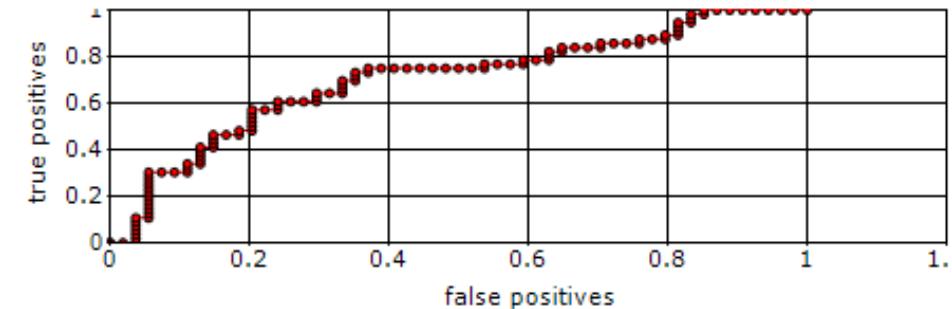
* p<0.05
** p<0.0005

Capacidad diagnóstica de miR-192+miR-193b

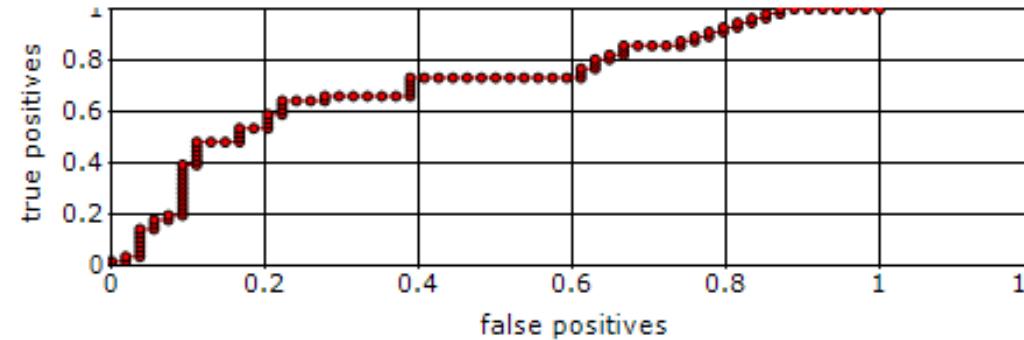
dCt(miR192)
AUC= 0.63



dCt(miR193b)
AUC= 0.69

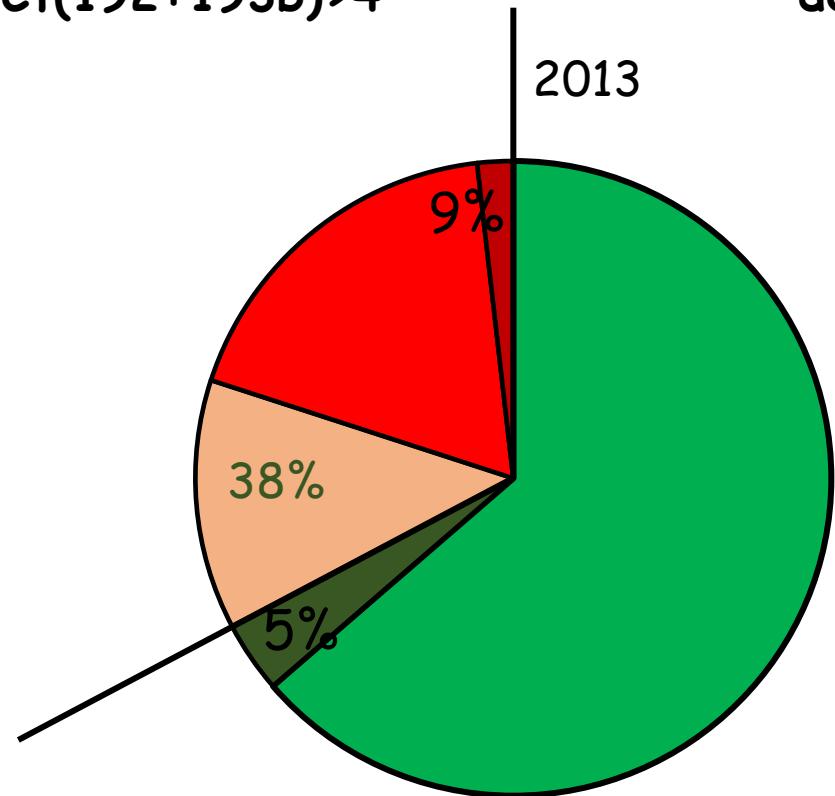


dCt(192+193b)
AUC= 0.71

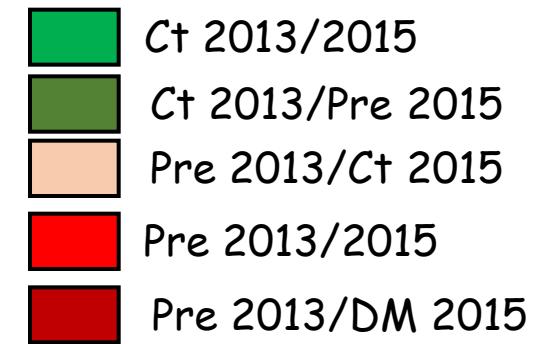
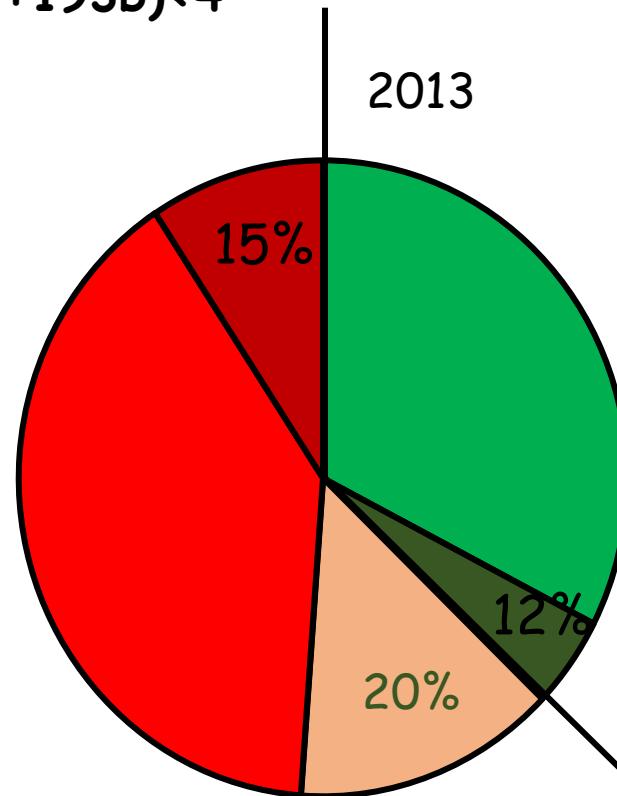


Capacidad de predicción de miR-192+miR-193b

$dCt(192+193b) > 4$

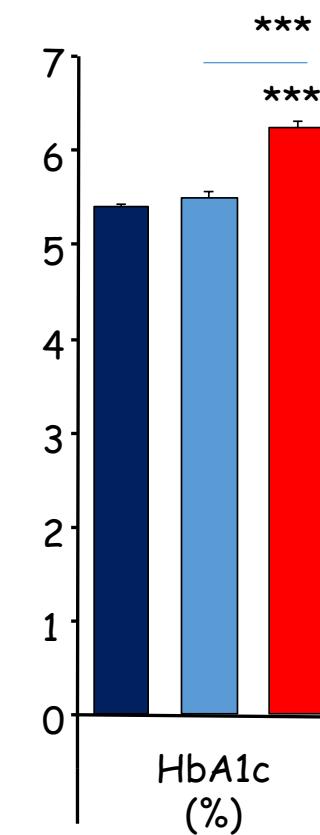
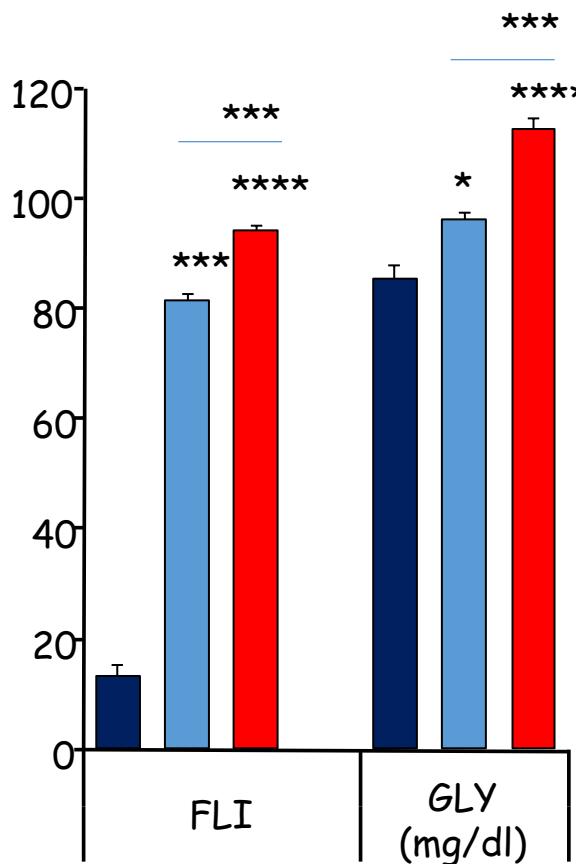
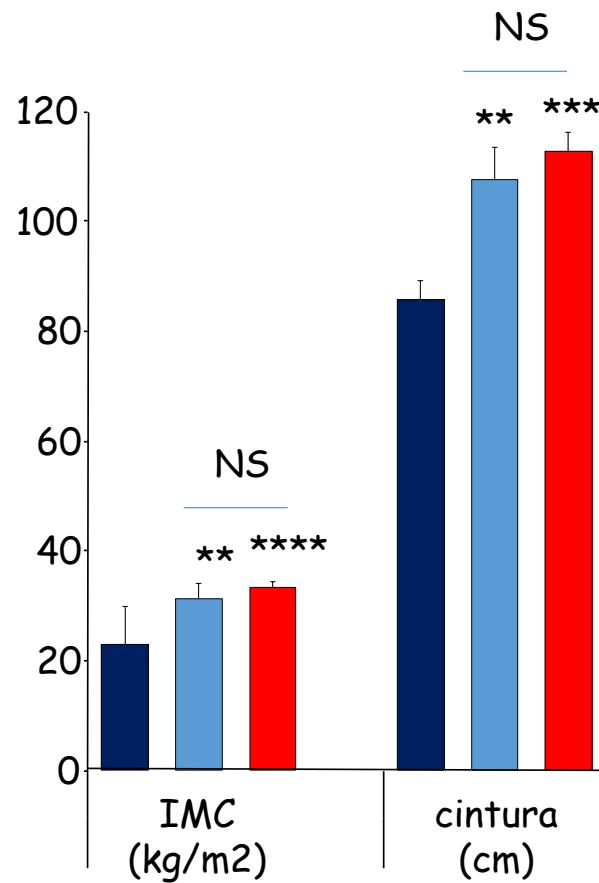


$dCt(193+193b) < 4$



Identificación de nuevos candidatos

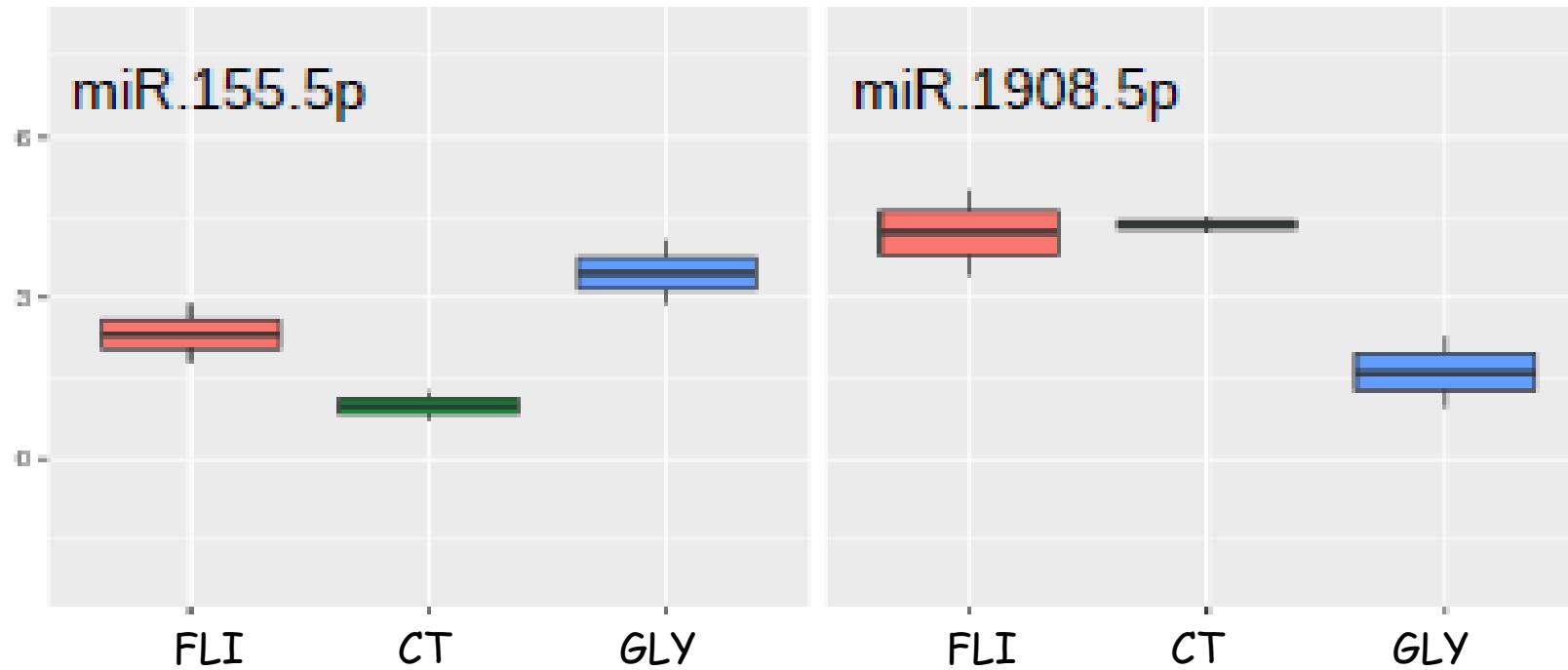
Selección de muestras



Legend:

- CT (n=4)
- FLI (n=3)
- GLY (n=5)

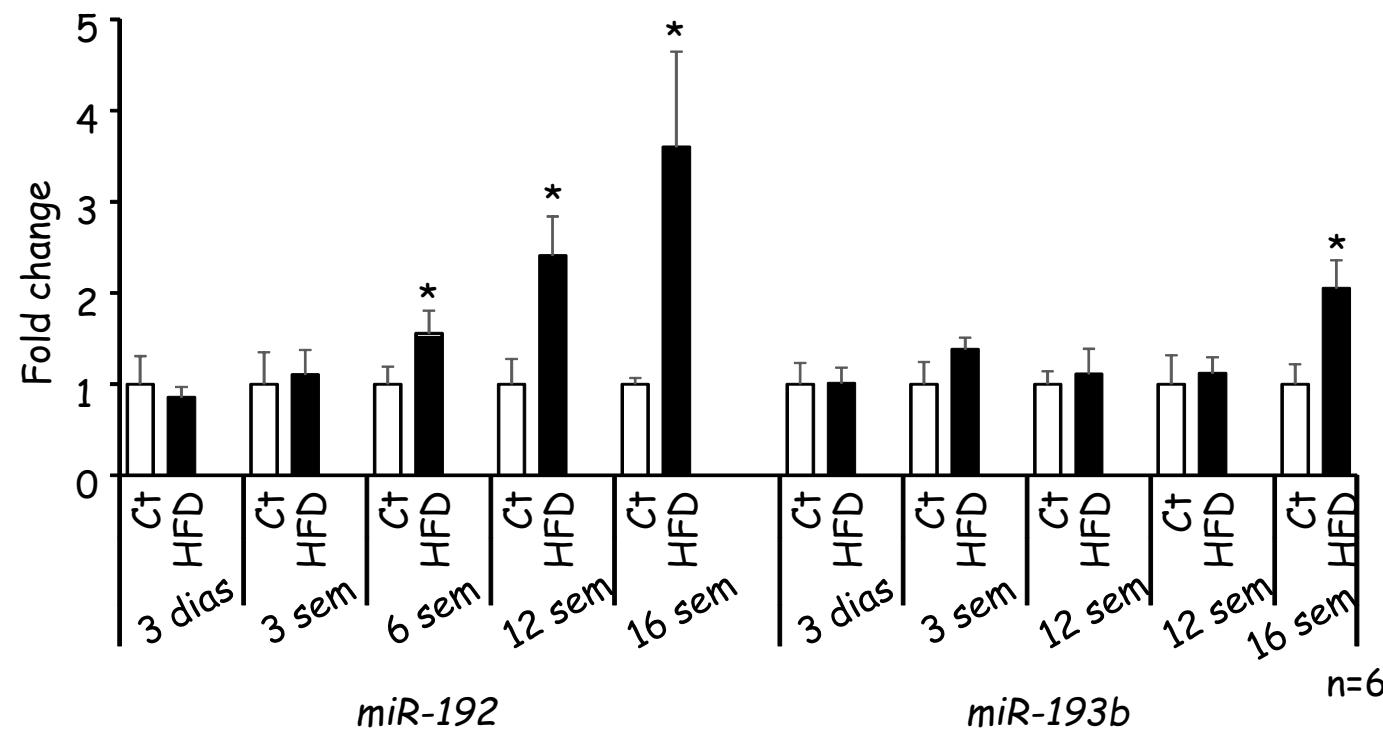
Identificación de nuevos candidatos: NGS



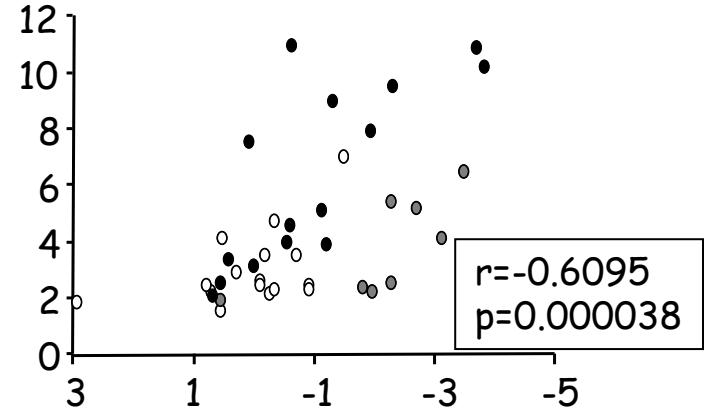
Perspectivas

- Extender el análisis de miRNAs circulantes al total de las muestras de suero recogidas en 2013 en Barcelona (n=164)
- Analizar en el total de muestras de 2013 la abundancia de otros miRNAs candidatos
- Correlacionar los datos de miRNAs de 2013 con los datos del seguimiento clínico correspondientes a la visita de 2016
- Analizar la abundancia de miRNAs candidatos en muestras seleccionadas recogidas en 2016

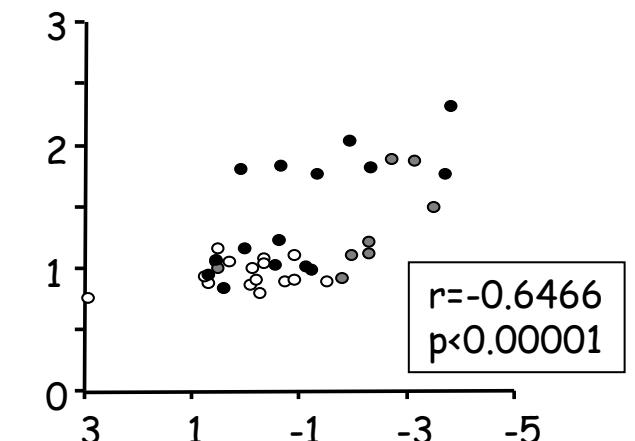
miR-192 y miR-193b aumentan en plasma de ratón durante el desarrollo del fenotipo diabético



6+12+16w (dCt(192) vs Peso eWAT)

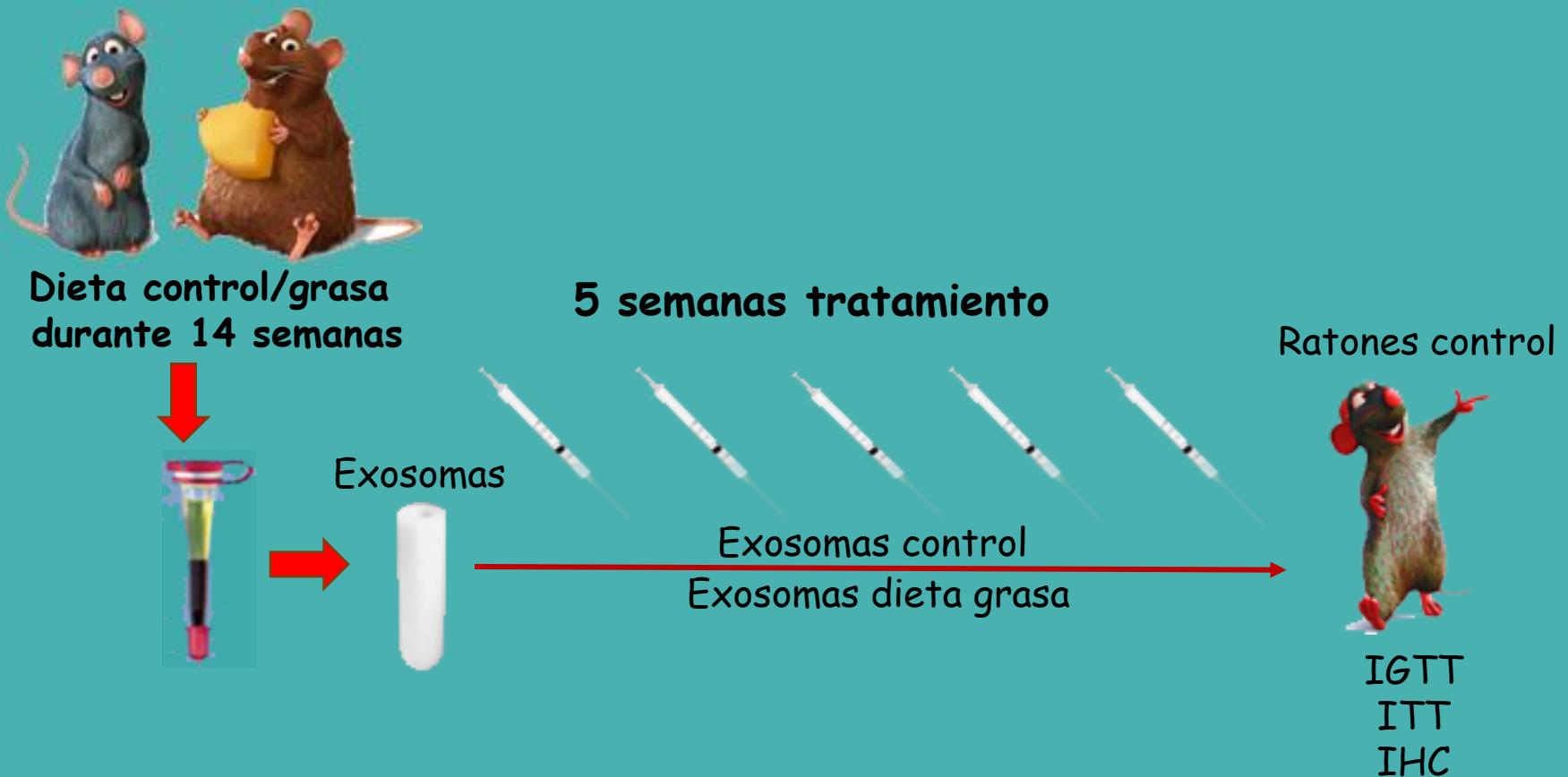


6+12+16w (dCt(192) vs Peso Hígado)

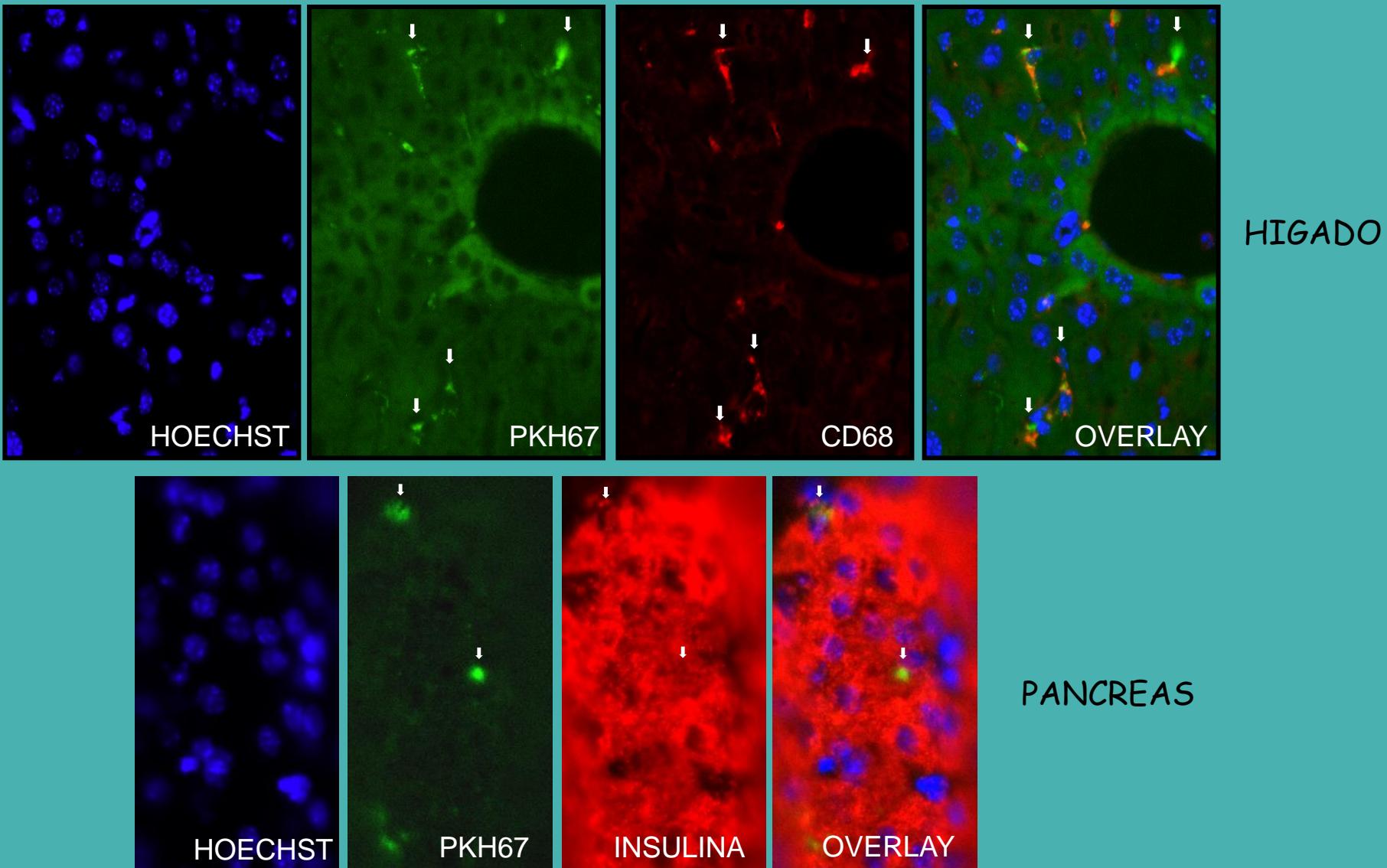


* $p < 0.05$

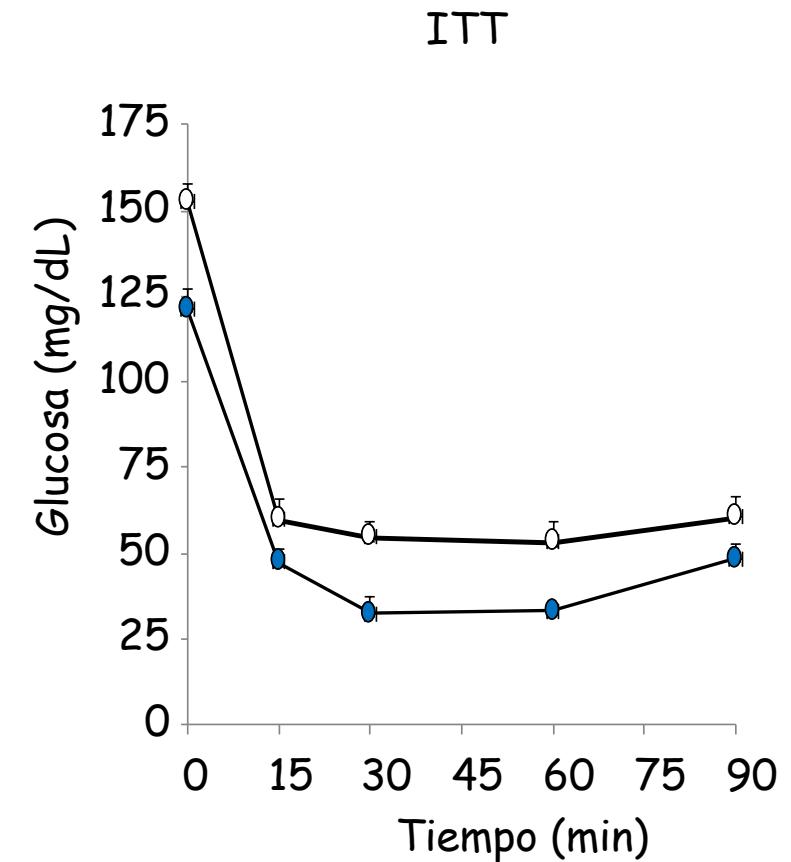
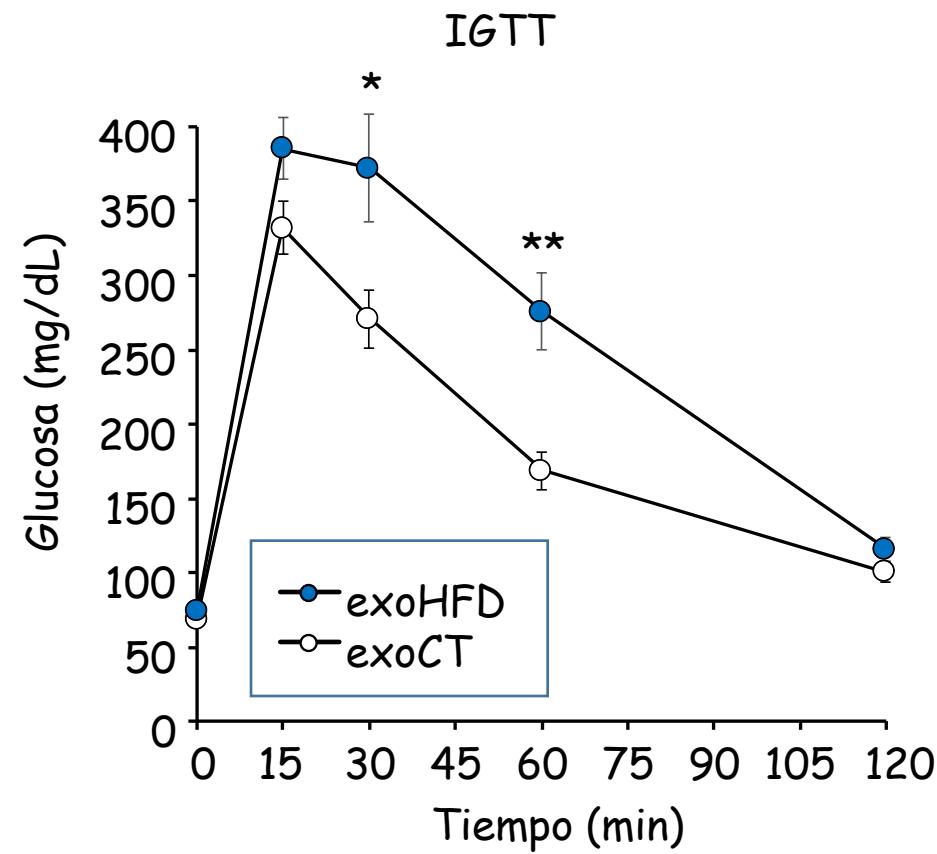
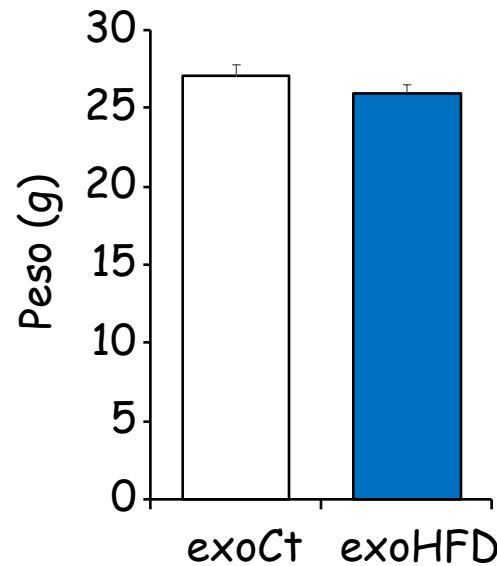
Caracterización funcional *in vivo* Diseño experimental



Los exosomas inyectados llegan al hígado y el páncreas



Los exosomas de ratones intolerantes a la glucosa transmiten la intolerancia a la glucosa *in vivo*



* p<0.05
** p<0.005

En resumen...

- El patrón de microRNAs circulantes en sangre se ve afectado por las condiciones fisiológicas de organismo, incluyendo la presencia de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono
- Los microRNA circulantes participan en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa
- El análisis de los microRNAs circulantes, junto con otros marcadores clásicos, puede ayudar a predecir la evolución de un individuo



Proteomics
Transcriptomics

Exomics
Toxicogenomics
Archaeomics
Morphomics
Phosphoproteomics
Orfeomics

Epigenomics
Regulomics

Kinomics
Kinomics
Alternatomics
Behavioromics

Cistromics
Lipoproteomics
Secretomics

Foodomics
Nutrigenomics
Metabolomics
Genomics

Lipidomics
Fluxomics
Interactomics

Carlos Castaño

Maria Pallarès

Laura Brugnara

Anna Novials

Xavier Cos

Josep Franch

Manel Mata

Xavier Mundet

PREDAPS
Estudio de Prediabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD



EFSD

European Foundation for the Study of Diabetes