

# “Uso de la Biología de Sistemas para caracterizar la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa”.

Juan Naves; Violeta Lorén; Arce Garcia-Jaraquemada; Miriam Mañosa; Farah Kamberovich; Eduard Cabré; Josep Manyé; Eugeni Domènech



**XXXV** Congrés de la  
Societat Catalana de Digestologia  
**28 al 30 de gener de 2016**  
firaReus, Centre de Fires i Convencions  
**Reus (Tarragona)**

# Colitis ulcerosa y glucocorticoides

---

- Los glucocorticoides (GC) son el tratamiento de elección de los brotes moderados y severos de colitis ulcerosa (CU).
- Sin embargo, alrededor de un 40% de pacientes presentará una respuesta inadecuada a los mismos.
- No conocemos completamente los mecanismos moleculares subyacentes responsables de esta refractariedad.
- Resultados previos de nuestro grupo de trabajo sugieren que existen diferencias en el transcriptoma de mucosa rectal de pacientes con CU Respondedores y Refractarios a GC.

# Biología de Sistemas en Medicina

---

- La Biología de Sistemas emerge como una poderosa herramienta computacional, útil para la creación de modelos matemáticos a partir de información interdisciplinaria, que pueden describir el comportamiento y las interacciones de un sistema biológico complejo.
- En este sentido el estudio de la corticorefractariedad mediante Biología de Sistemas puede aportar nueva información para mejorar el manejo de la CU.

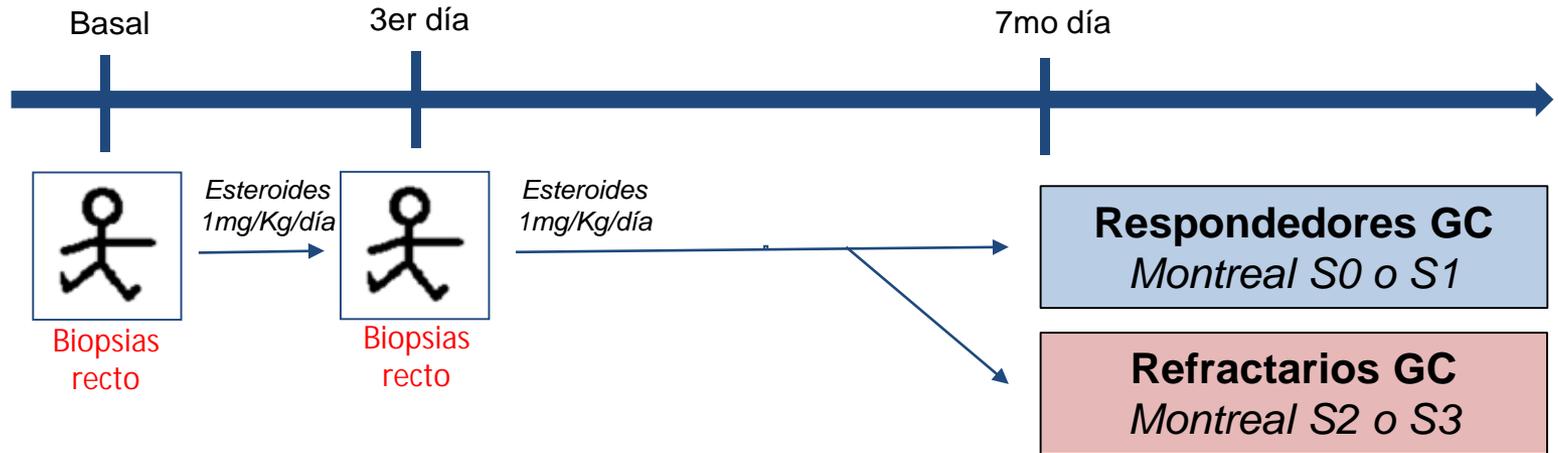
# Objetivos del estudio

---

- Analizar en profundidad el transcriptoma (miRNA y mRNA) de tejido intestinal de pacientes con CU activa, antes y después de tratamiento con corticoides, mediante Biología de Sistemas.

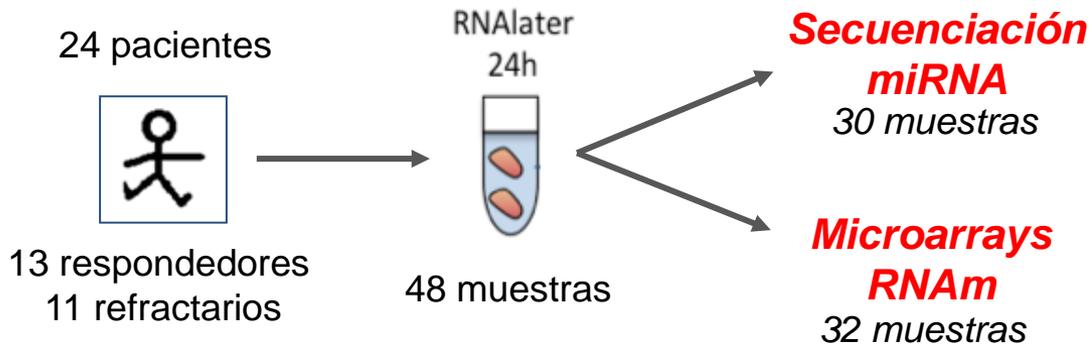
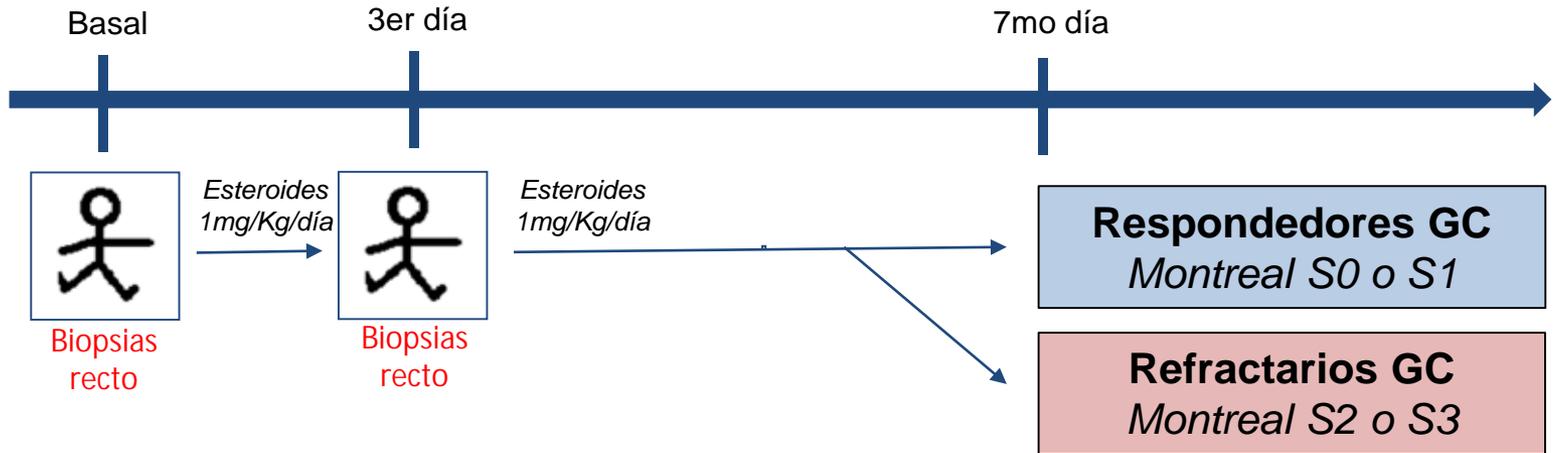
# Material y Métodos

## Brotos moderados y severos de CU



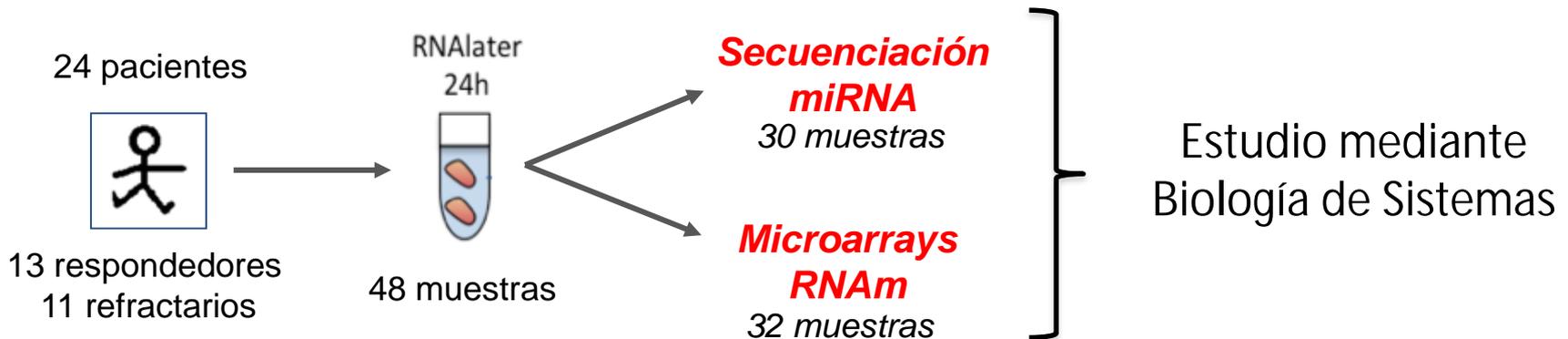
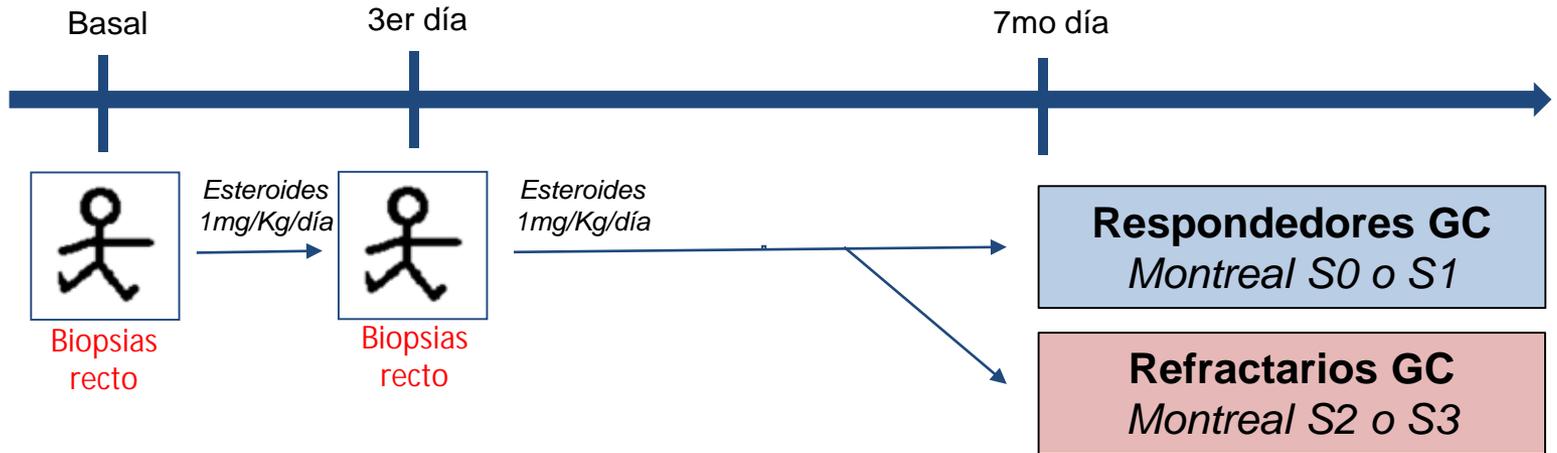
# Material y Métodos

## Brotos moderados y severos de CU

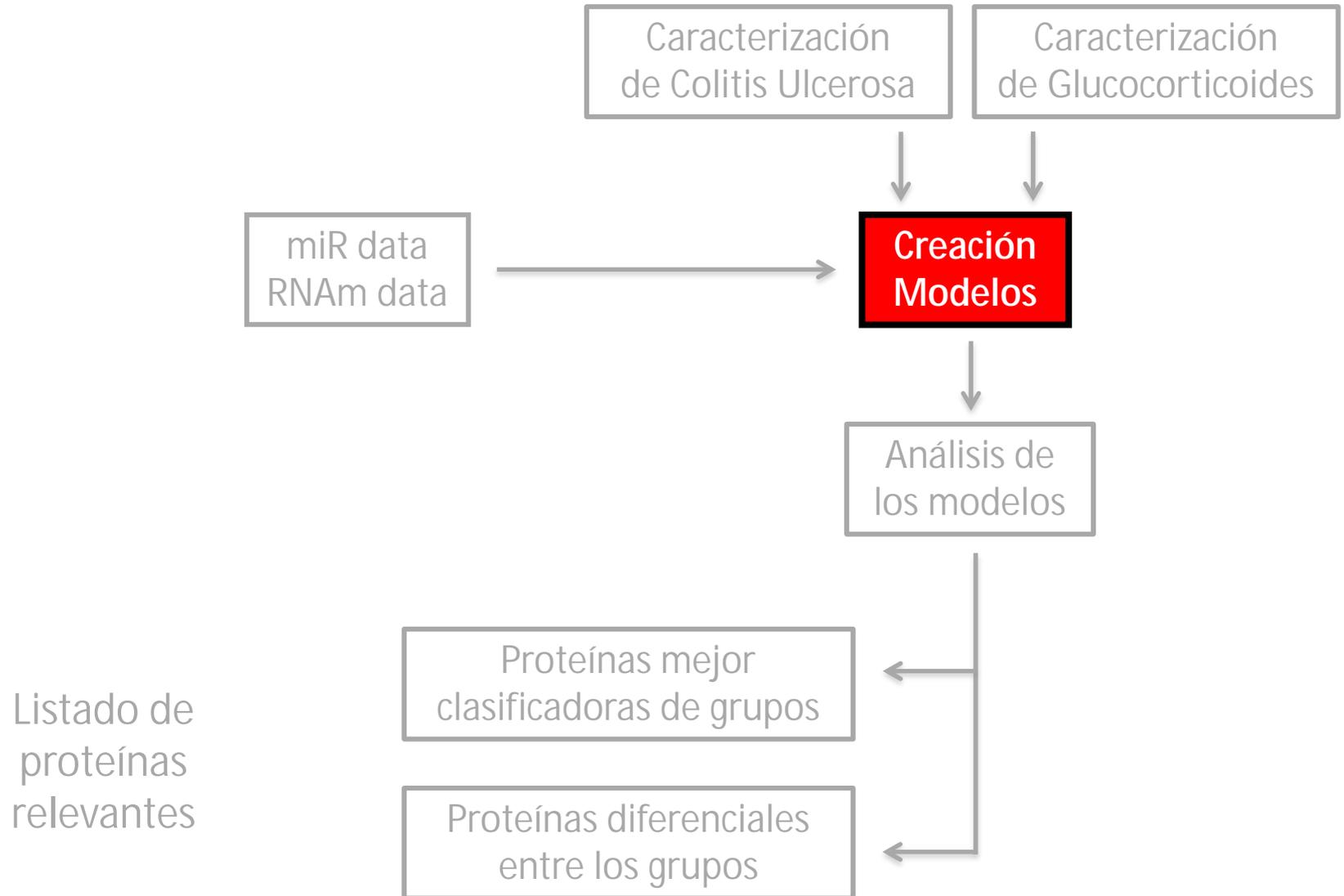


# Material y Métodos

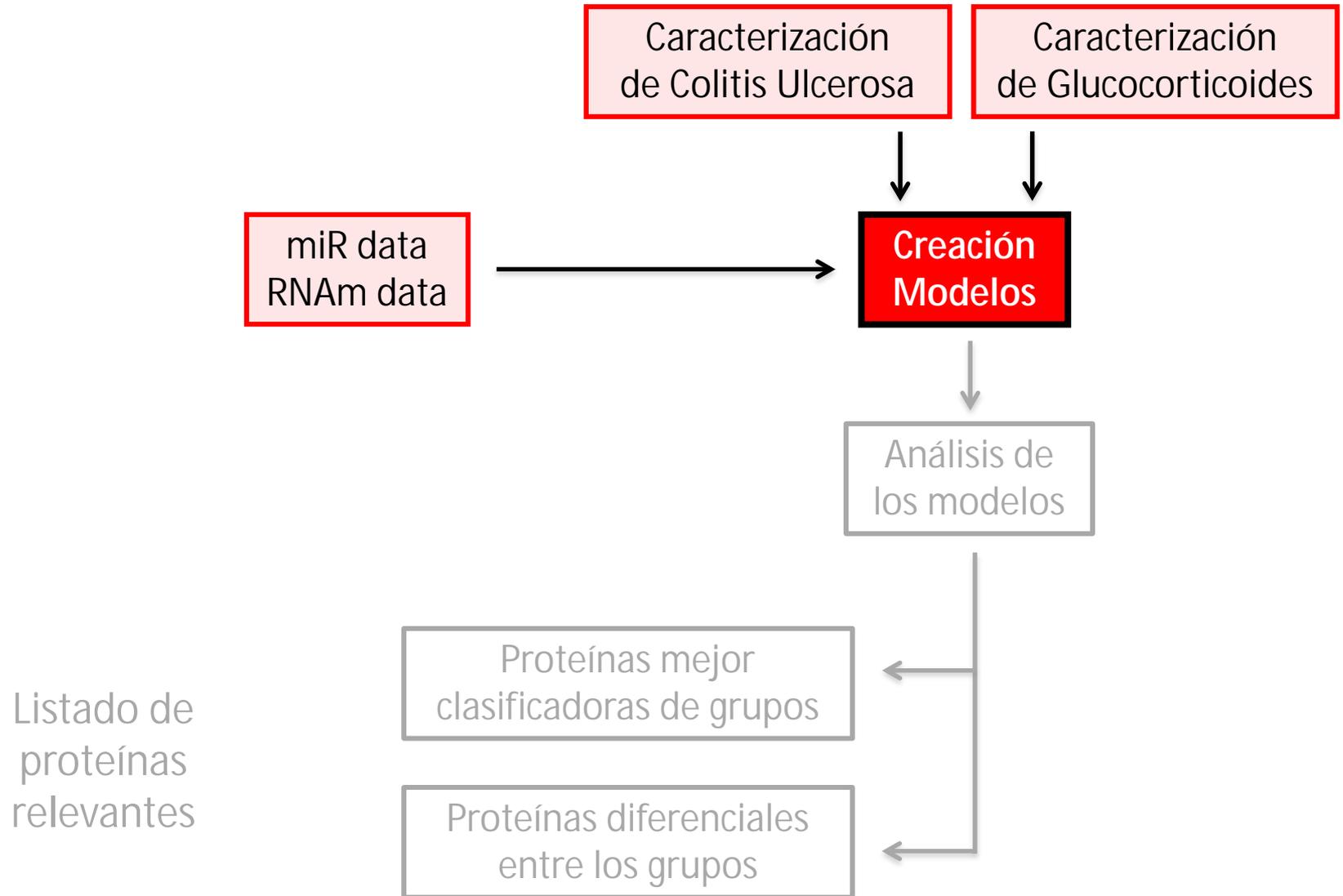
## Brotos moderados y severos de CU



# Biología de sistemas



# Biología de sistemas



# Biología de sistemas

## Creación de Modelos Matemáticos

### Análisis de datos de microarrays

Comparación	RNAm diferencial (p-adj < 0.01)	RNAm diferencial (p-adj < 0.05)
R-pre – NR-pre	-	789
R-post – NR-post	-	1784

### Análisis de datos de secuenciación

Comparación	Potencial relación RNAm-miRNA	Validada relación RNAm-miRNA
R-pre – NR-pre	23	18
R-post – NR-post	1435	324

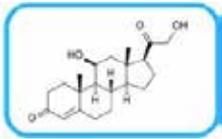
# Biología de sistemas

## Creación de Modelos Matemáticos

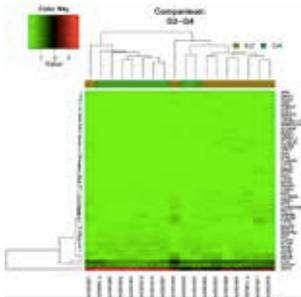
Disease characterization



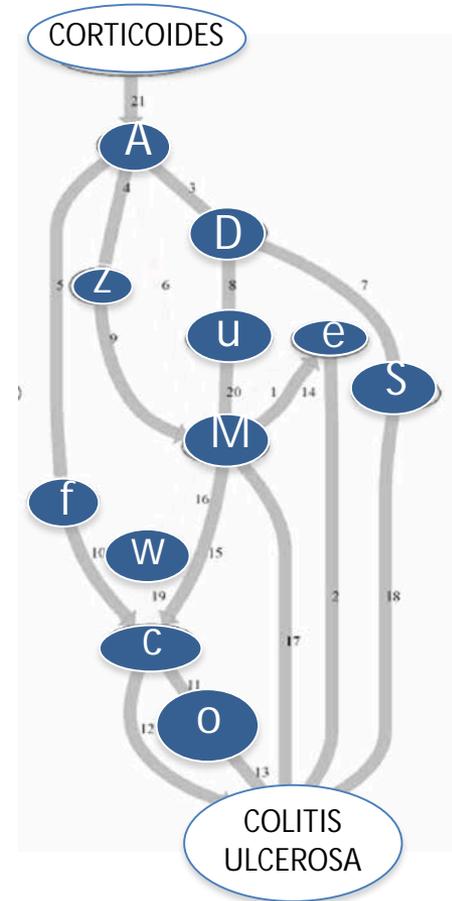
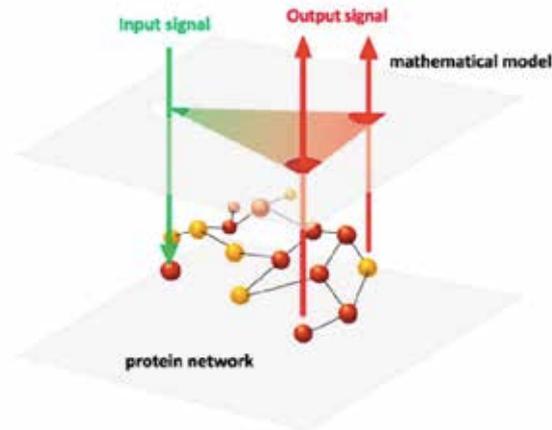
Complete target profile



High throughput data



Datos biológicos y moleculares



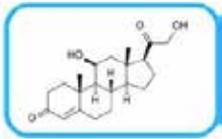
# Biología de sistemas

## Creación de Modelos Matemáticos

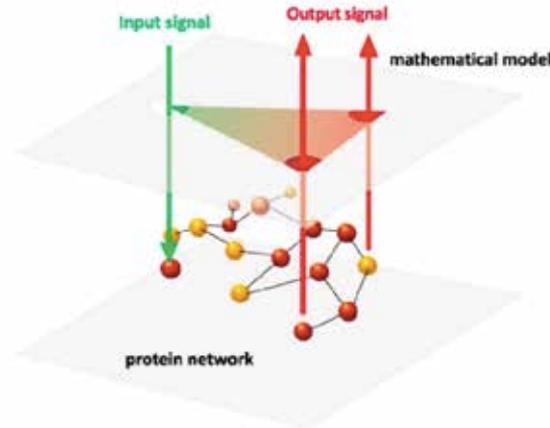
Disease characterization



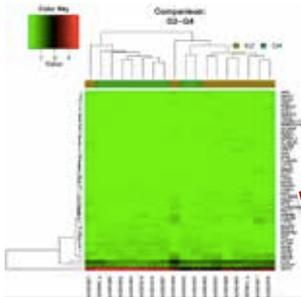
Complete target profile



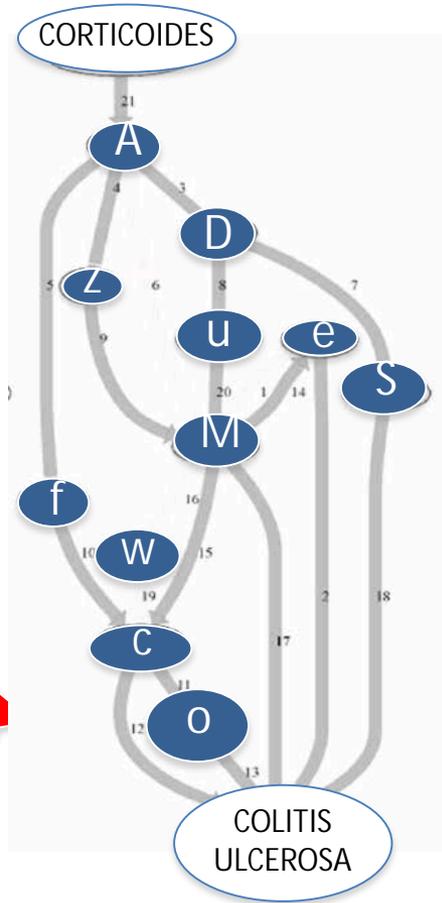
Datos biológicos y moleculares



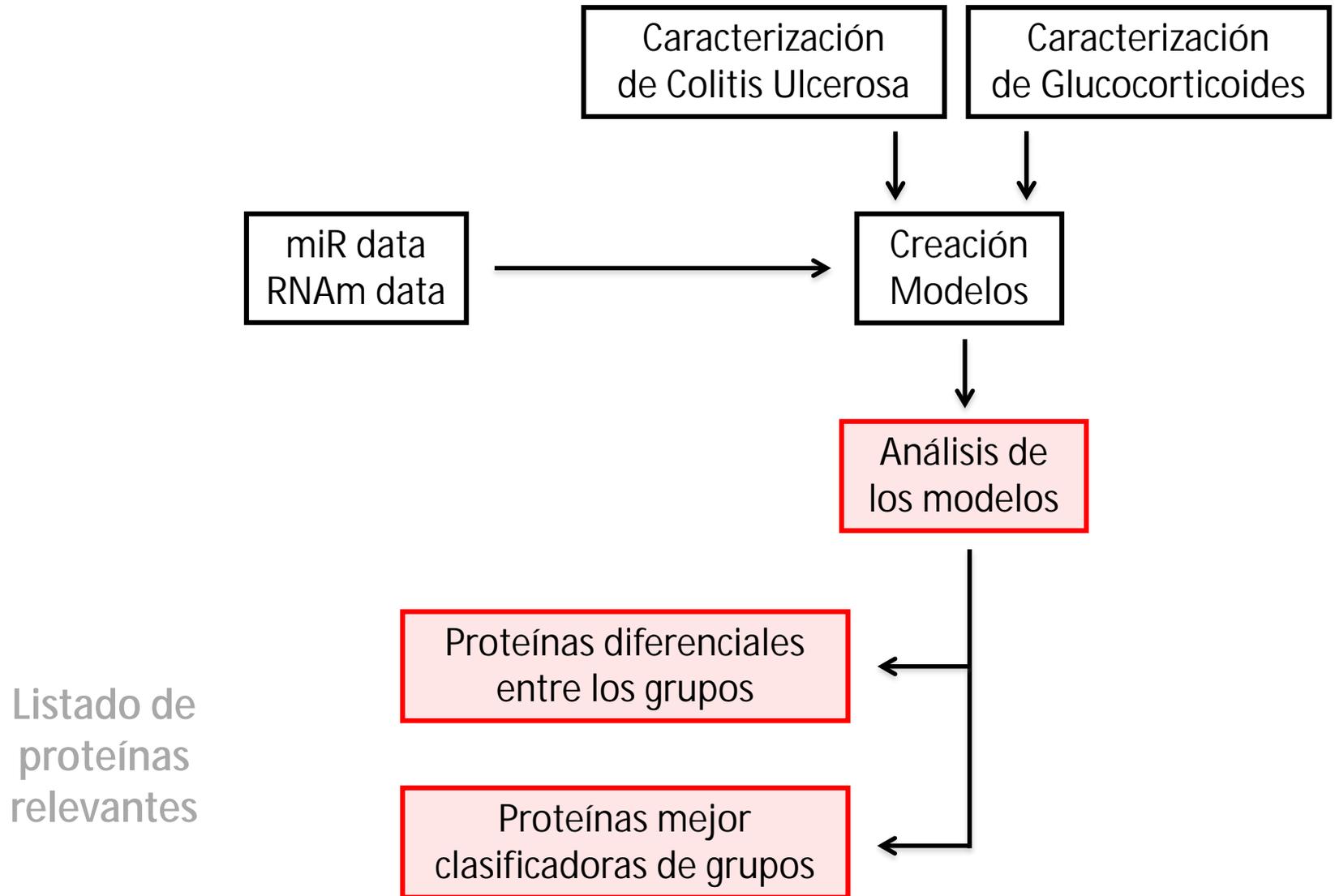
High throughput data



Modelo RESPONDEDORES  
Modelo REFRACTARIOS



# Biología de sistemas

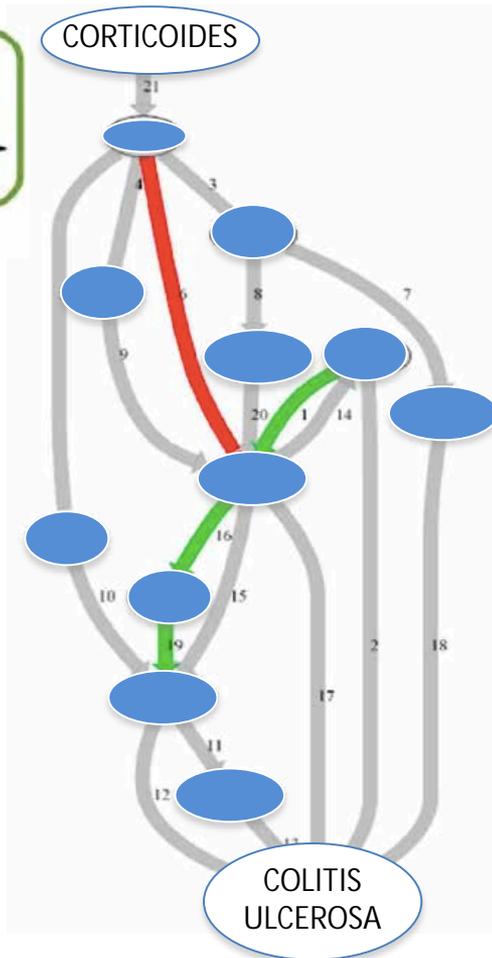


## Mecanismos de respuesta a GC

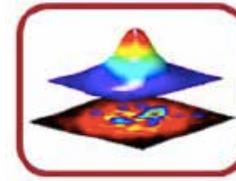
### Modelo de respuesta



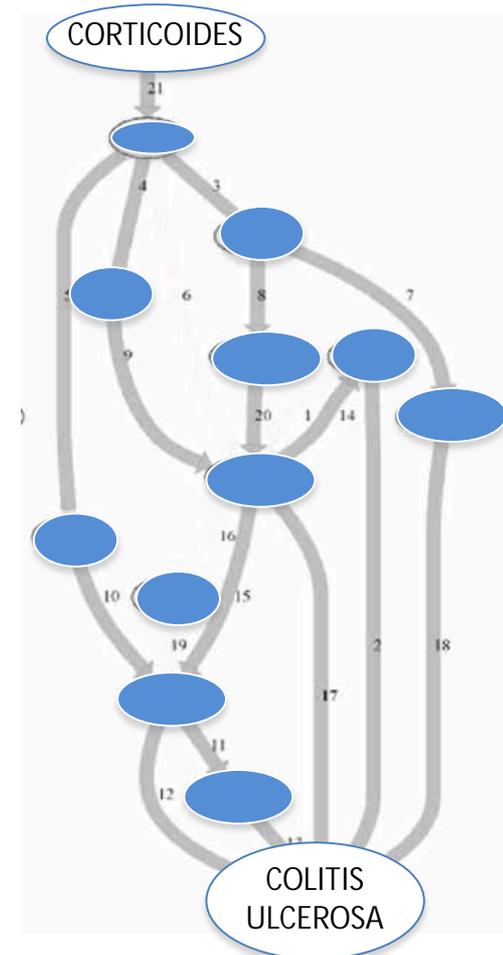
RESPONDERS



### Modelo de refractariedad

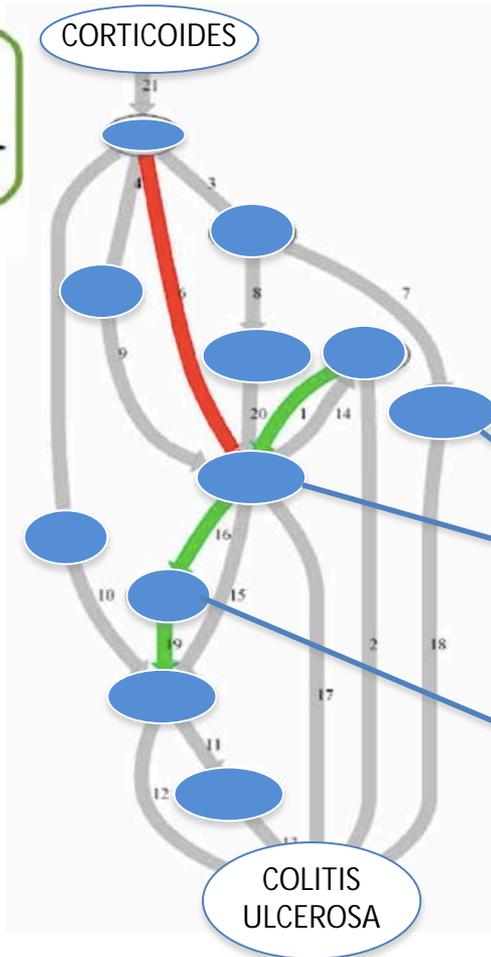


NON-RESPONDERS

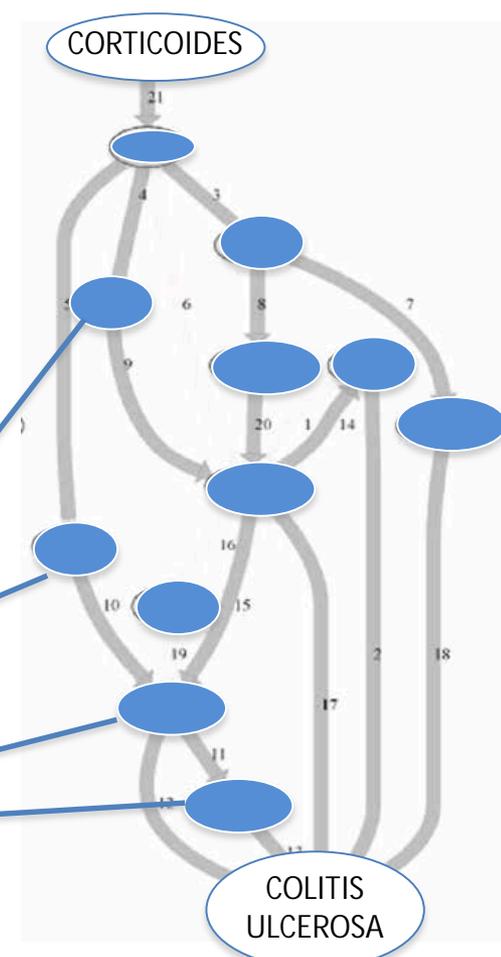


## Mecanismos de respuesta a GC

### Modelo de respuesta



### Modelo de refractariedad



Proteínas diferenciales  
entre los grupos

Proteínas clasificadoras  
de grupos

## Selección de proteínas relevantes

- Se seleccionaron 64 proteínas
  - Proteínas diferenciales entre grupos
  - Proteínas clasificadoras de grupos
- Se aplicaron filtros (2 de estos 3 criterios):
  - 1) Proteínas diferenciales entre grupos
  - 2) Proteínas buenas clasificadores de grupos
  - 3) Proteínas detectadas en el análisis estadístico del transcriptoma
    - RNAm diferencial ( $p < 0,05$ )
    - Target de miR diferencialmente expresados
- **Finalmente 18 proteínas pasaron los filtros**

# Selección de proteínas más relevantes

Proteínas	Diferencial entre modelos	Clasificadora de modelos	RNAm o miR diferencial	Relacionada CU	Relacionada GC
B		✓	✓		
F		✓	✓		✓
W		✓	✓		✓
T		✓	✓		✓
U	✓	✓	✓	✓	✓
Y		✓	✓	✓	✓
E		✓	✓		✓
D	✓	✓		✓	✓
Q	✓		✓	✓	✓
H	✓		✓		✓
K	✓		✓		✓
A	✓		✓	✓	✓
X	✓		✓	✓	✓
Z		✓	✓	✓	✓
C		✓	✓	✓	✓
O	✓	✓		✓	✓
P	✓	✓			✓
J	✓	✓		✓	✓

# Selección de proteínas más relevantes

Proteínas	Diferencial entre modelos	Clasificadora de modelos	RNAm o miR diferencial	Relacionada CU	Relacionada GC
B		✓	✓		
F		✓	✓		✓
W		✓	✓		✓
T		✓	✓		✓
U	✓	✓	✓	✓	✓
Y		✓	✓	✓	✓
E		✓	✓		✓
D	✓	✓		✓	✓
Q	✓		✓	✓	✓
H	✓		✓		✓
K	✓		✓		✓
A	✓		✓	✓	✓
X	✓		✓	✓	✓
Z		✓	✓	✓	✓
C		✓	✓	✓	✓
O	✓	✓		✓	✓
P	✓	✓			✓
J	✓	✓		✓	✓

# Selección de proteínas más relevantes

Proteínas	Diferencial entre modelos	Clasificadora de modelos	RNAm o miR diferencial	Relacionada CU	Relacionada GC
B		✓	✓		
F		✓	✓		✓
W		✓	✓		✓
T		✓	✓		✓
U	✓	✓	✓	✓	✓
Y		✓	✓	✓	✓
E		✓	✓		✓
D	✓	✓		✓	✓
Q	✓		✓	✓	✓
H	✓		✓		✓
K	✓		✓		✓
A	✓		✓	✓	✓
X	✓			✓	✓
Z				✓	✓
C		✓	✓	✓	✓
O	✓			✓	✓
P	✓				✓
J	✓	✓		✓	✓

The diagram illustrates the functional associations of selected proteins. Red arrows point from the following proteins to their respective functional categories:

- Inflamación:** E, Q, H, A, K
- Resistencia a GC:** X, Z
- Angiogenesis:** O, P, J

# Selección de proteínas más relevantes

Proteínas	Diferencial entre modelos	Clasificadora de modelos	RNAm o miR diferencial	Relacionada CU	Relacionada GC
B		✓	✓	Nunca asociada a CU o GC	
F		✓	✓		
W		✓	✓		✓
T		✓	✓		✓
U	✓	✓	✓	✓	✓
Y		✓	✓	✓	✓
E		✓	✓		✓
D	✓	✓		✓	✓
Q	✓		✓	✓	✓
H	✓		✓		✓
K	✓		✓		✓
A	✓		✓	✓	✓
X	✓		✓	✓	✓
Z		✓	✓	✓	✓
C		✓	✓	✓	✓
O	✓	✓		✓	✓
P	✓	✓			✓
J	✓	✓		✓	✓

# Conclusión

---

- La aplicación de Biología de Sistemas no solo refuerza el conocimiento actual sobre la corticorefractariedad en la CU, sino que redefine los mecanismos moleculares implicados, lo que hace posible la identificación de nuevas dianas terapéuticas y/o de biomarcadores.

# “Uso de la Biología de Sistemas para caracterizar la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa”.

Juan Naves; Violeta Lorén; Arce Garcia-Jaraquemada; Miriam Mañosa; Farah Kamberovich; Eduard Cabré; Josep Manyé; Eugeni Domènech



**XXXV** Congrés de la  
Societat Catalana de Digestologia  
**28 al 30 de gener de 2016**  
firaReus, Centre de Fires i Convencions  
**Reus (Tarragona)**