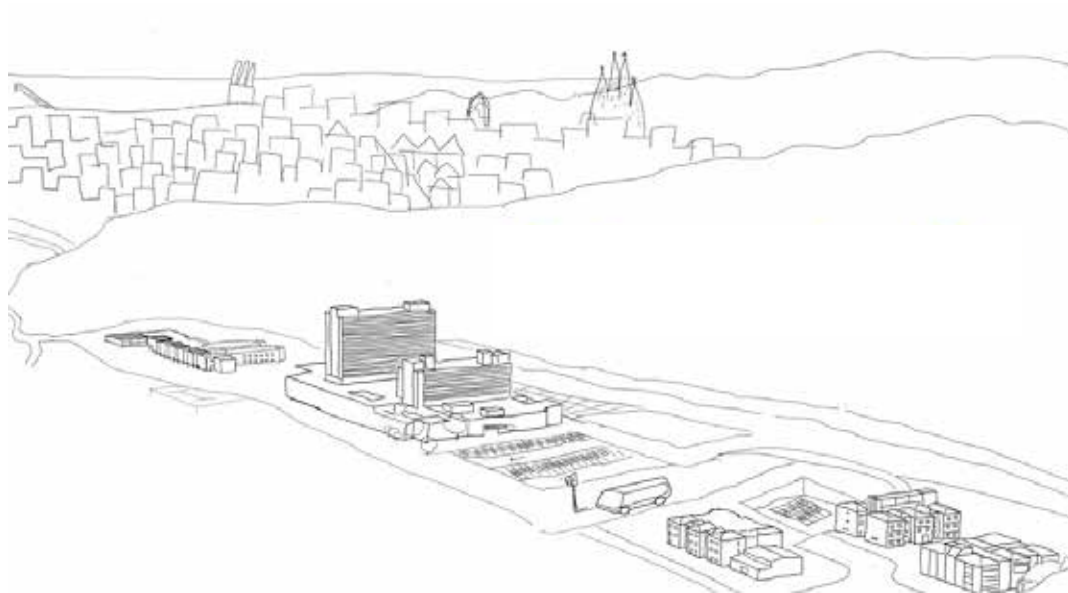


Factors predictors de resposta al tractament en malaltia inflammatòria intestinal

*Simposi paral·lel MSD: "Nous horitzons a la MII: del microbioma a les noves tecnologies"
Reus, 28 de gener 2016*



Dr. Eugeni Domènech.

Unitat de Malalties Inflamatòries Intestinals
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona



Factors predictors en Malaltia Inflammatory Intestinal

Susceptibilitat patir malaltia

Com e Fenotipus a malaltia malaltia?

Resposta a tractaments



Com “tractem” la MII en l’actualitat?



Resposta als tractaments farmacològics a la MII

	'resposta' clínica	remissió clínica	intolerància	Pèrdua d'eficàcia
<i>mesalazina</i>	75%	50%	<1%	??
<i>corticoides</i>	80%	45%	10%?	-
<i>tiopurines</i>	-	50%	25%	??
<i>anti-TNF</i>	75%	45%	15%	15-20%

El futur immediat en el tractament de la MII

anti-IL23

morgensen

etrolizumab

vedolizumab

ustekinumab

tofacitinib

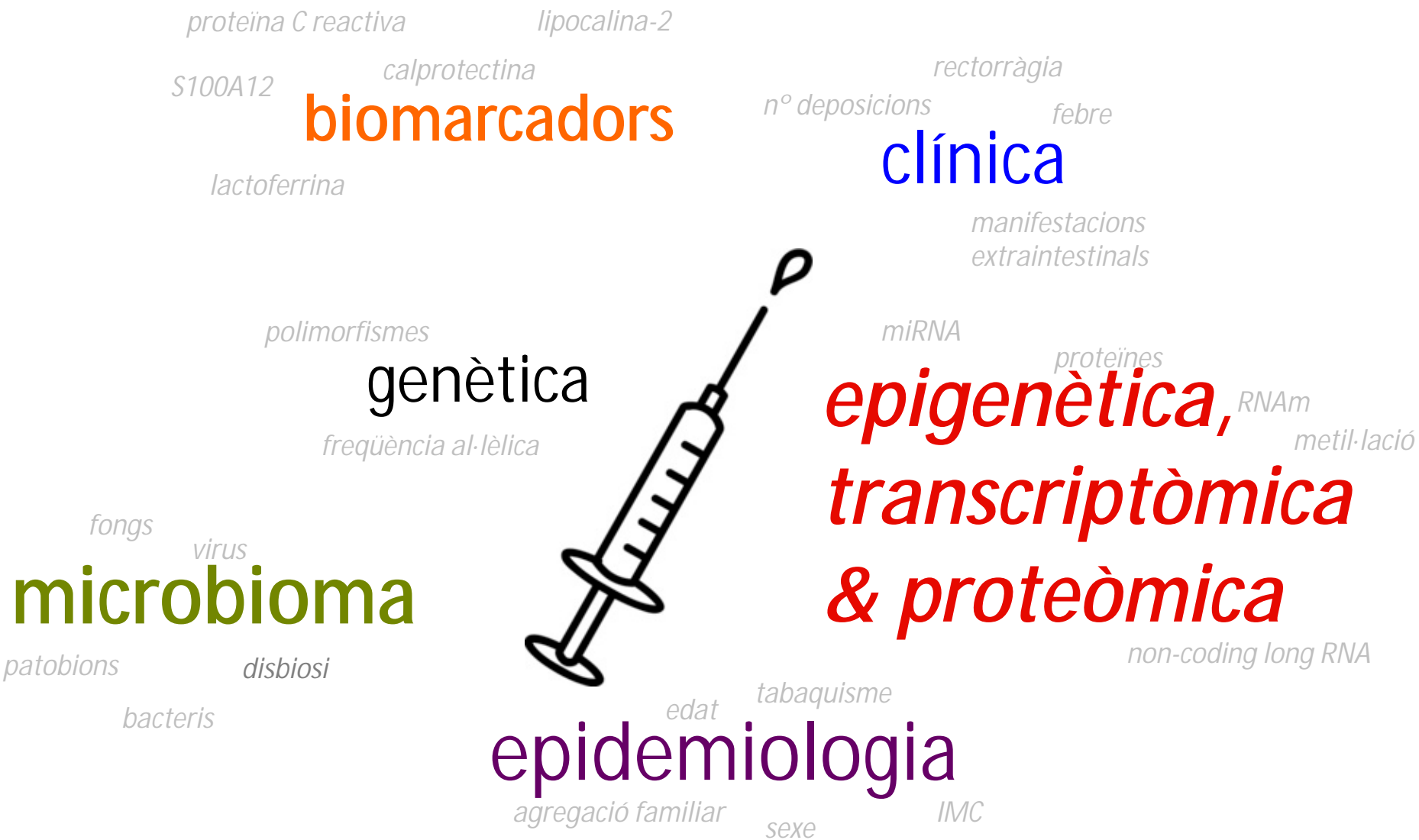
corticoides

infliximab

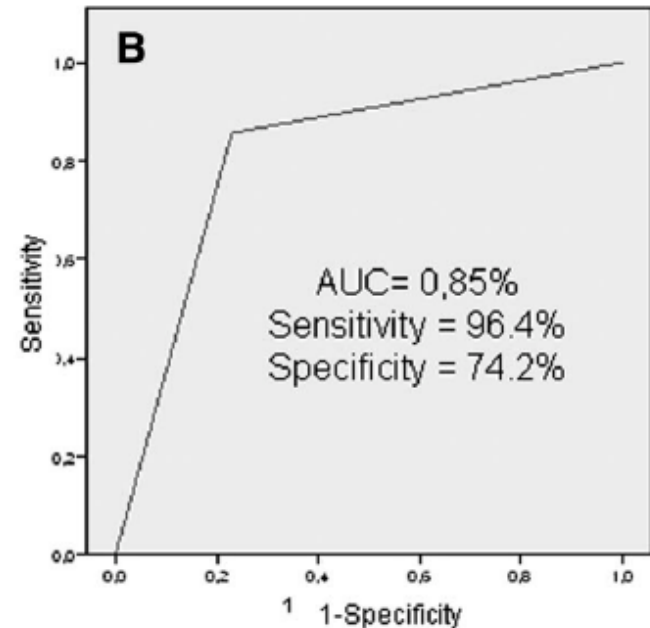
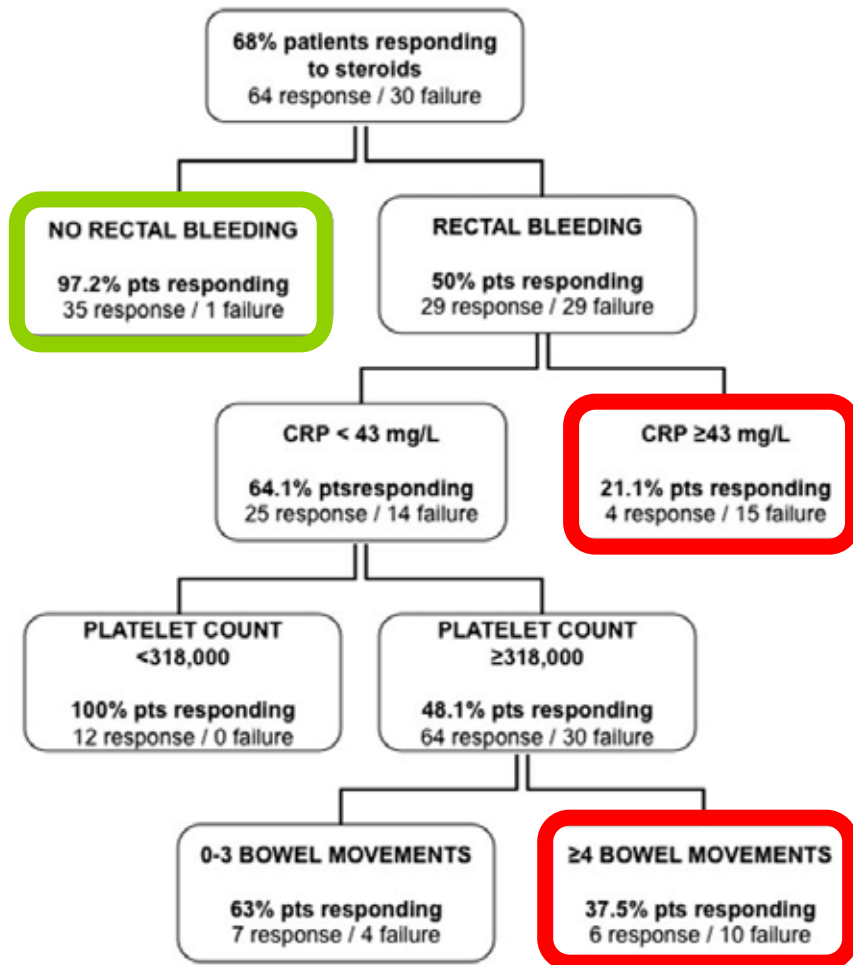
adalimumab



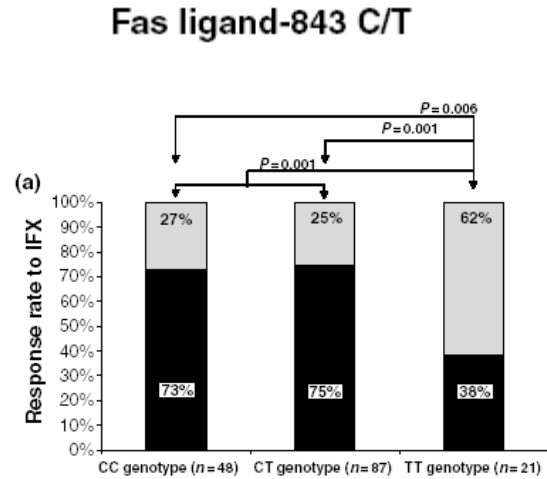
Quins factors poden predir la resposta als fàrmacs?



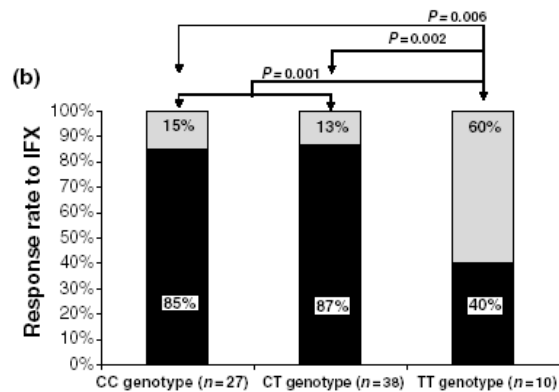
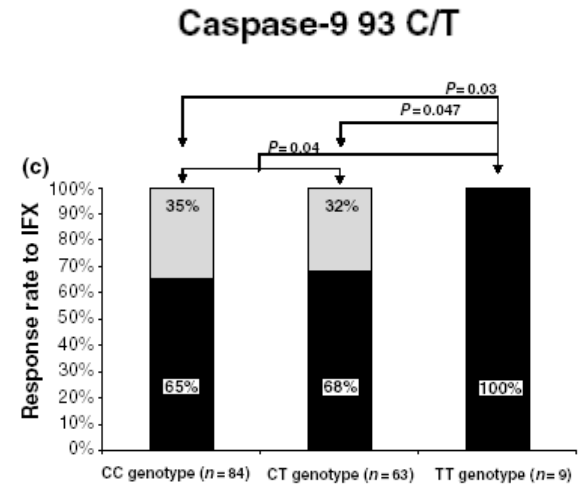
Predicció precoç de resposta a corticoides amb dades clíniques i biomarcador



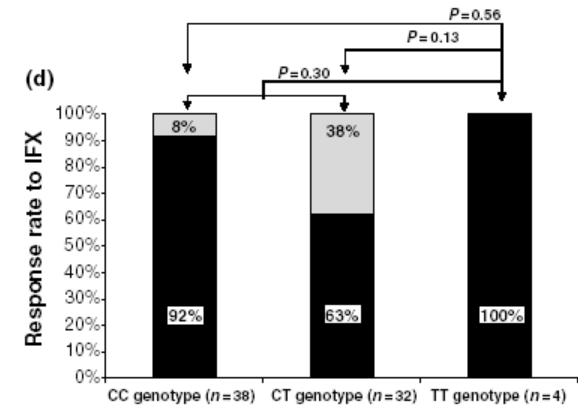
Polimorfismes genètics i resposta a infliximab



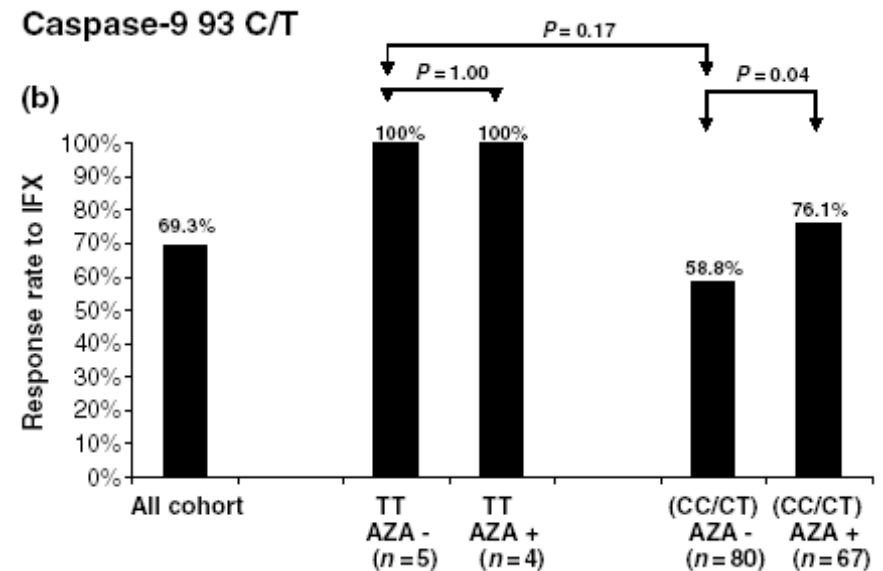
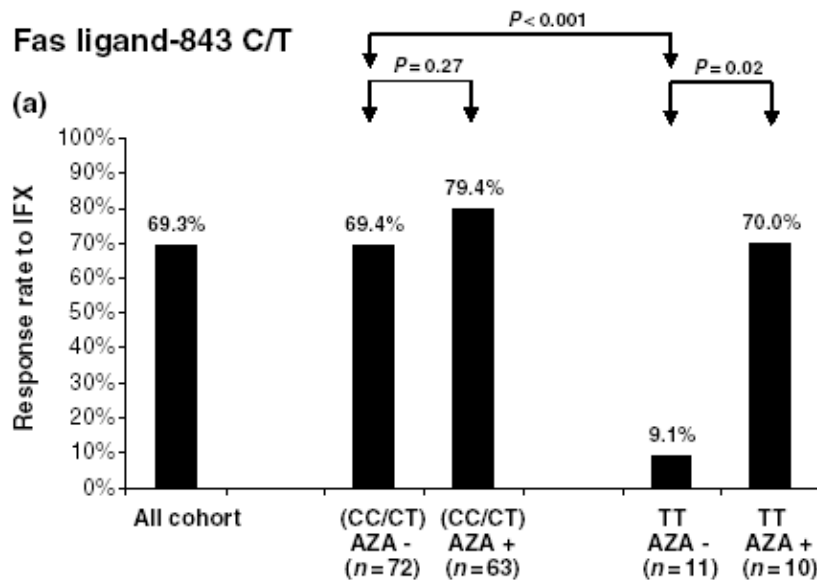
MC luminal



MC fistulizant



Polimorfismes genètics i resposta a infliximab



Model matricial de predicció de resposta primària a infliximab

- Cohort retrospectiva de 201 pacients amb MC que iniciaven IFX. Avaluació resposta a setmana 14.
- Inclusió de paràmetres clínics, serològics (PCR, TNF, Ac antiglicans i antibacterians) i genètics (163 *loci* de susceptibilitat per MC).

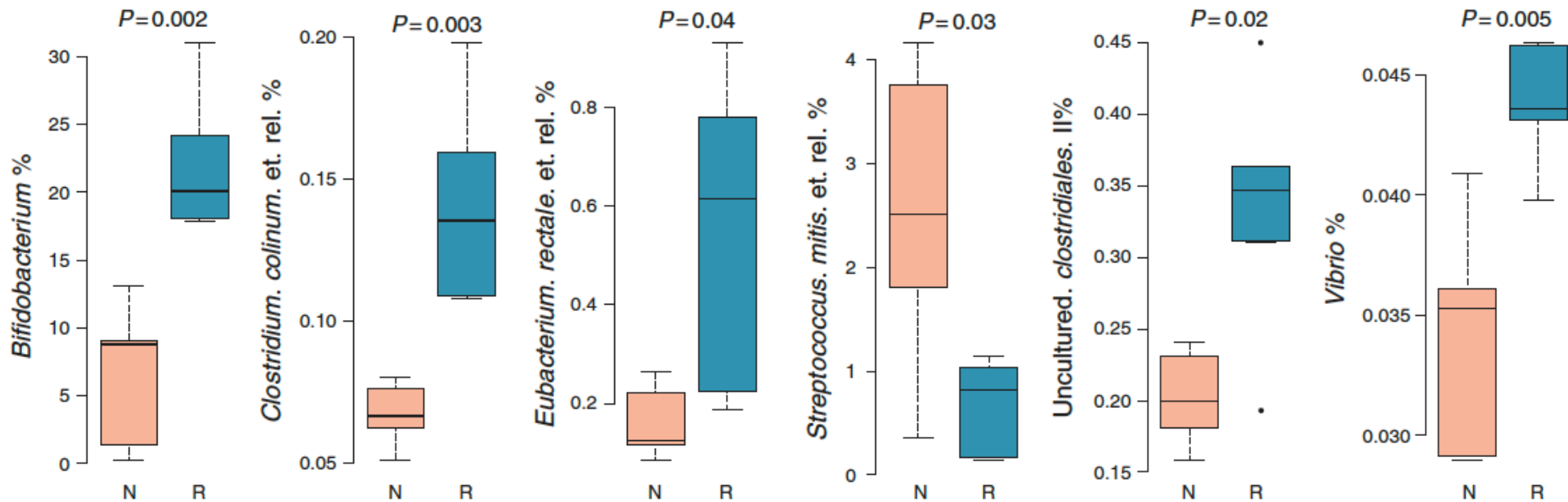
Probabilitat de Manca de resposta primària a IFX en MC

BMI (kg/m ²)							
≥ 25	18.5-24.9	< 18.5	≥ 25	18.5-24.9	< 18.5		
2.5%	8.9%	21.5%	9.4%	28.6%	53.0%	≥ 65	Age (years)
2.0%	7.4%	18.3%	7.8%	24.7%	48.0%	41-64	
0.7%	2.8%	7.4%	2.9%	10.5%	24.8%	26-40	
0.2%	0.9%	2.5%	0.9%	3.6%	9.4%	≤ 25	
No			Yes				
Prior Surgery							

Microbioma i resposta a infliximab en MII pediàtrica

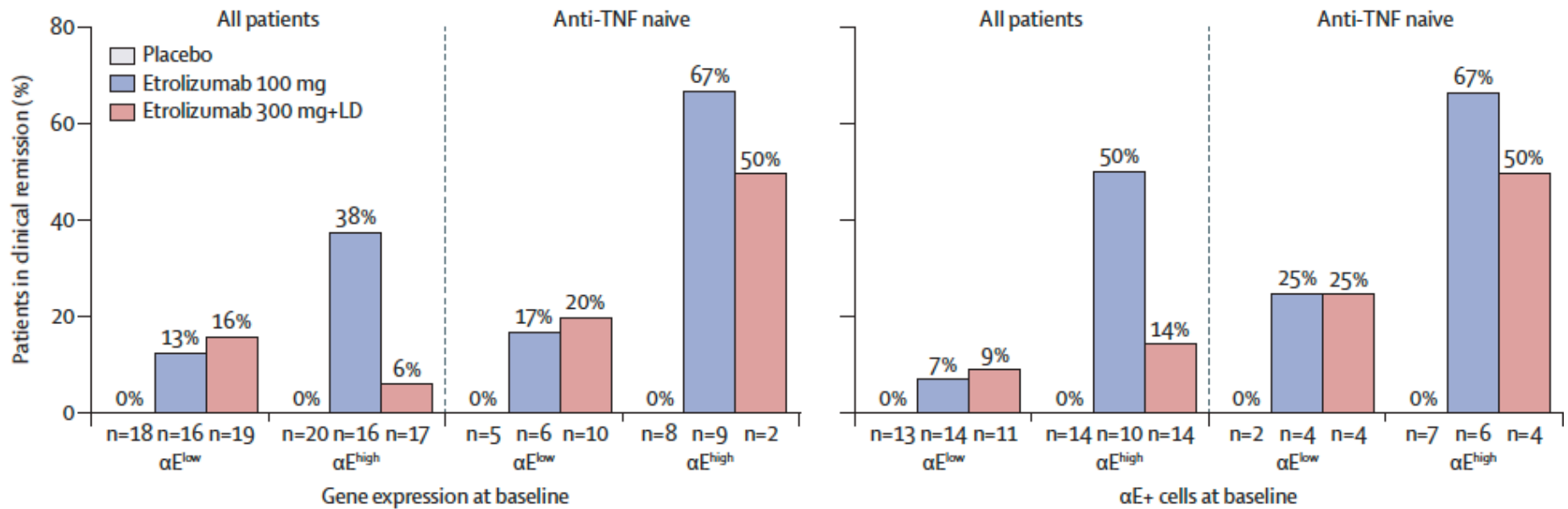
- Estudi prospectiu de mostres fecals (microarray filogenètic) en nens amb MII, alguns dels quals iniciaven tractament antiTNF.

Grups bacterians basals i resposta a la inducció amb IFX

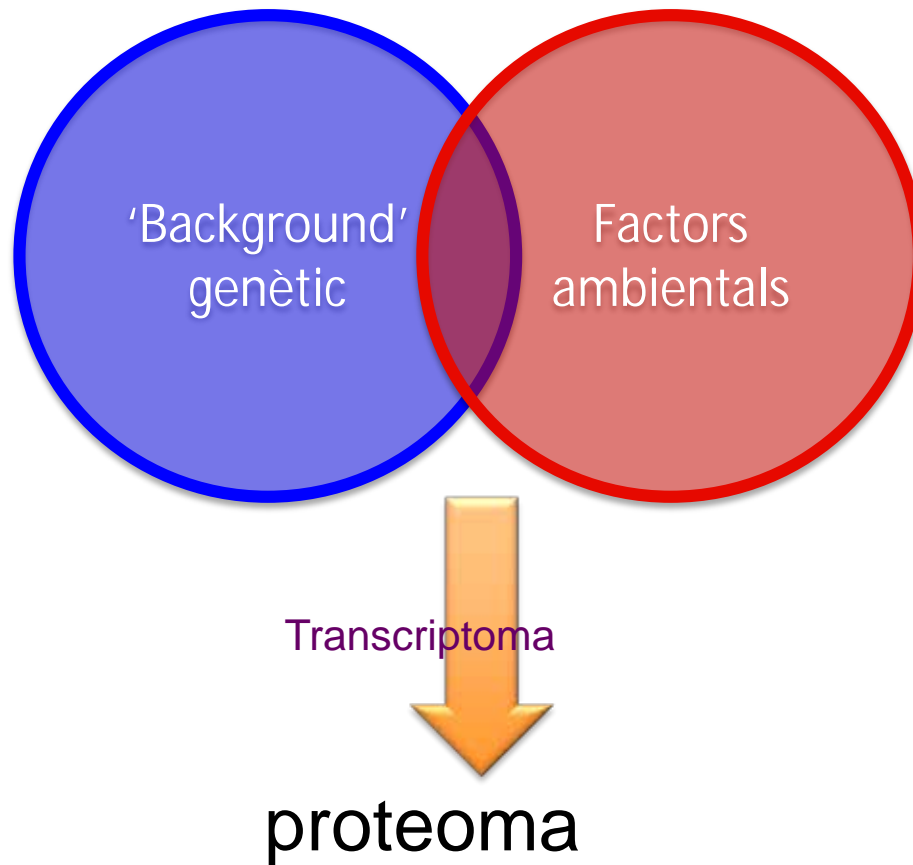


Expressió d'integrines i resposta a etrolizumab

- Biòpsies rectals abans d'iniciar tractament per a anàlisi amb microarray de RNAm i IHO.

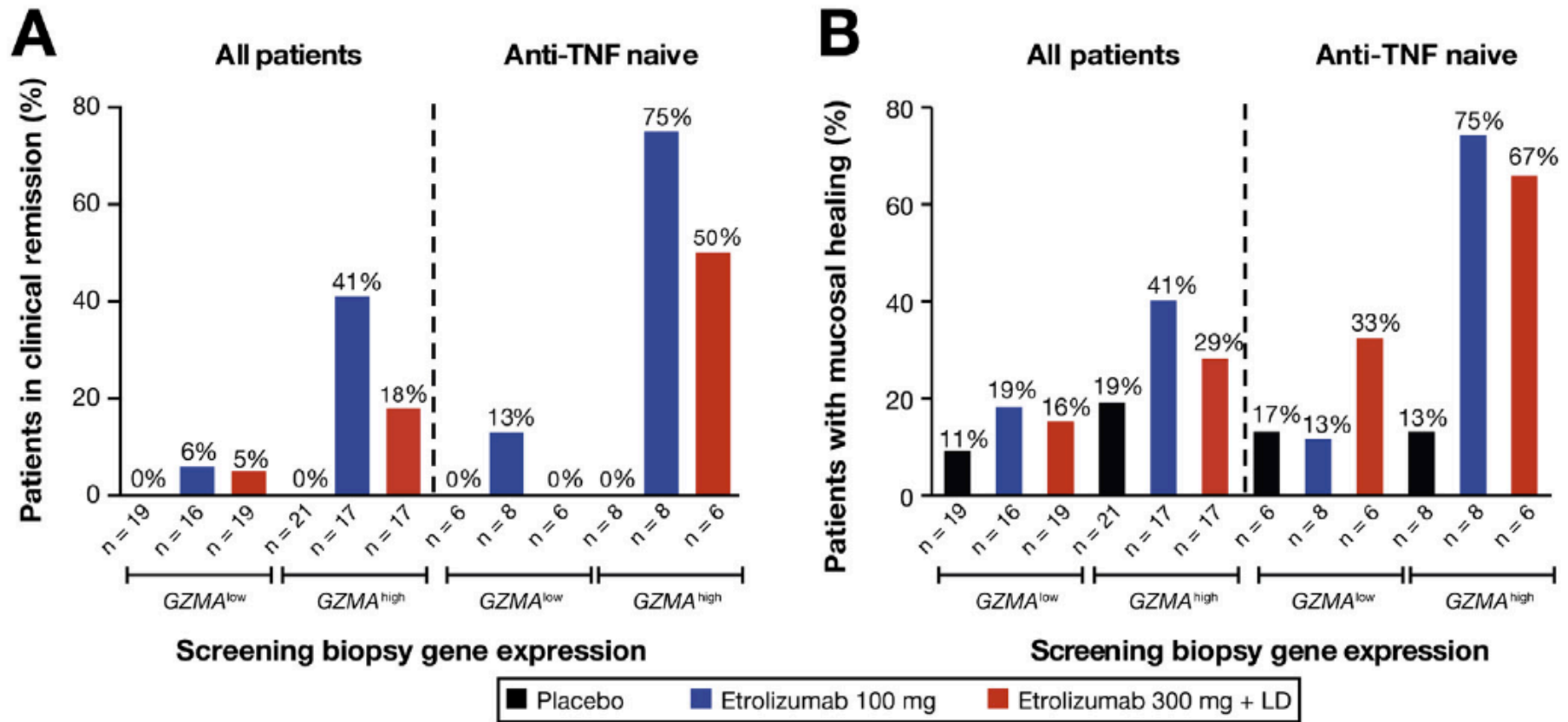


'Signatures' i 'panells'



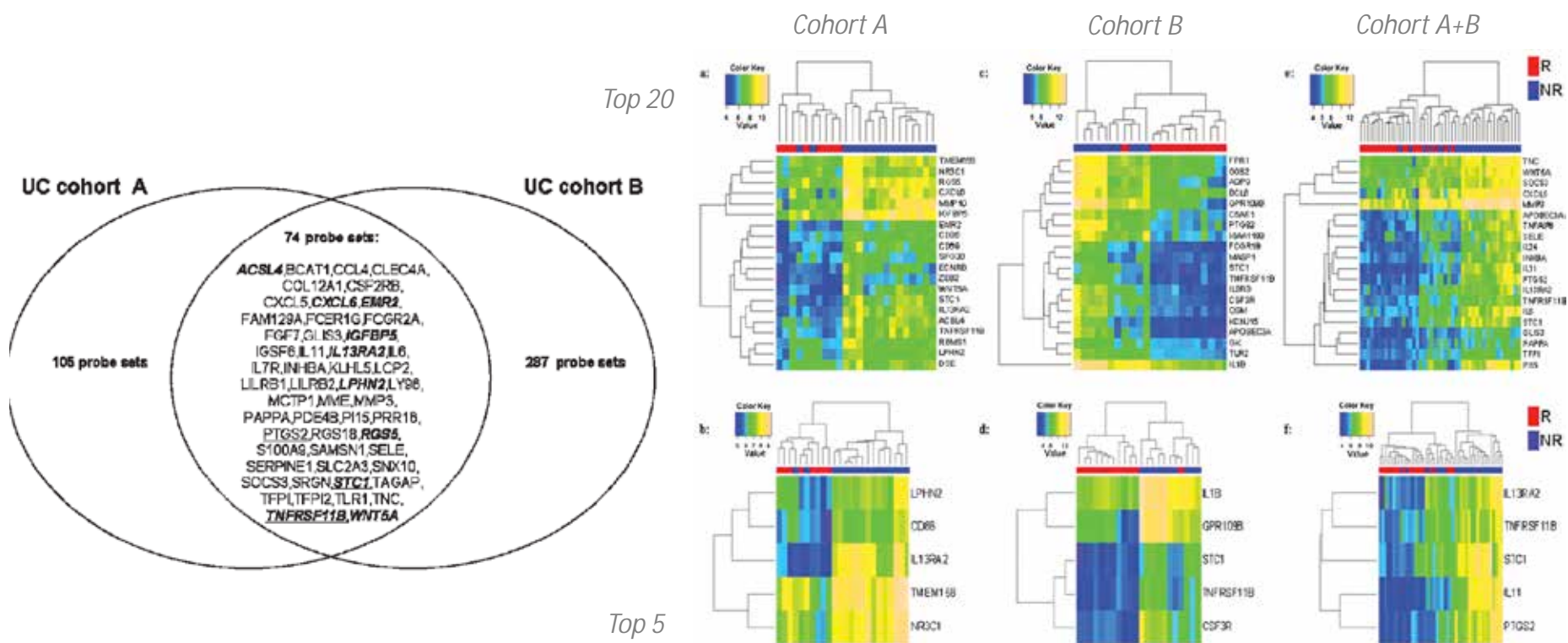
Signatura RNAm de la mucosa rectal i resposta a etrolizumab en CU

- Biòpsies rectals abans d'iniciar tractament per a anàlisi amb microarray de RNA.



Signatura RNAm de la mucosa rectal i resposta a infliximab en CU

- Dues cohorts de pacients amb CU activa i naïve a antiTNF que iniciaven tractament amb IFX. Biòpsies rectals abans d'iniciar tractament i a l'acabar la inducció, per a anàlisi amb microarray de RNA. "Resposta a IFX" definida per Mayo endoscòpic 0-1 i score histològic 0-1.



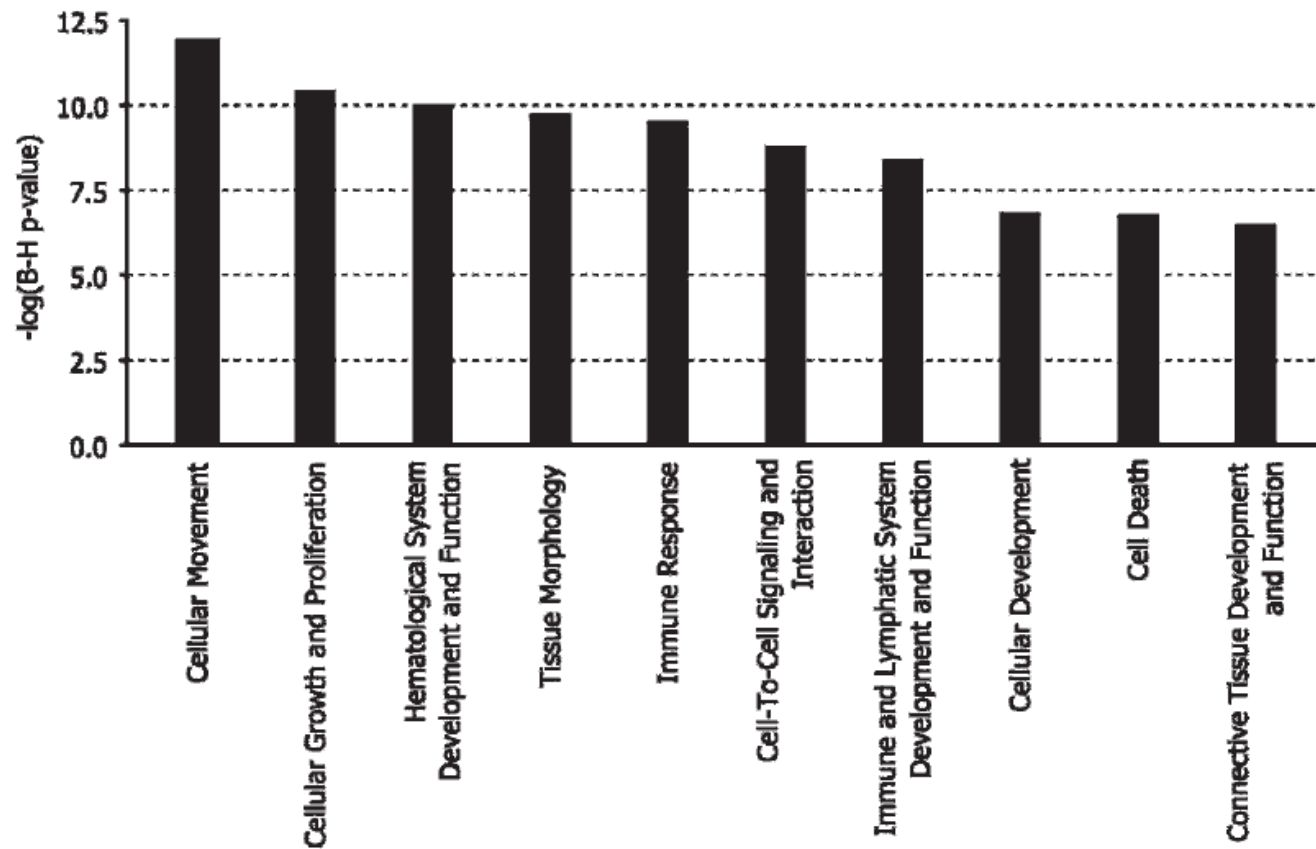
Panell de RNAm de la mucosa rectal i resposta a infliximab en CU

Ulcerative colitis cohort A (R = 8, NR = 16)	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
Top 20 genes	100% (8/8)	87.5% (14/16)	91.7% (22/24)
Top five genes	75% (6/8)	87.5% (14/16)	83.3% (20/24)
The top-ranked gene classifiers of cohort A were used to classify samples in cohort B (R = 12, NR = 10)	Sensitivity in cohort B	Specificity in cohort B	Overall accuracy in cohort B
Cohort A top 20 genes	25% (3/12)	100% (10/10)	59.1% (13/22)
Cohort A top five genes	25% (3/12)	100% (10/10)	59.1% (13/22)
Ulcerative colitis cohort B (R = 12, NR = 10)	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
Top 20 genes	91.7% (11/12)	80% (8/10)	86.4% (19/22)
Top five genes	91.7% (11/12)	90% (9/10)	90.9% (20/22)
The top-ranked gene classifiers of cohort B were used to classify samples in cohort A (R = 8, NR = 16)	Sensitivity in cohort A	Specificity in cohort A	Overall accuracy in cohort A
Cohort B top 20 genes	87.5% (7/8)	56.3% (9/16)	66.7% (16/24)
Cohort B top five genes	87.5% (7/8)	62.5% (10/16)	70.8% (17/24)
Ulcerative colitis cohort A and B (R = 20, NR = 26)	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
Top 20 genes	95% (19/20)	76.9% (20/26)	84.8% (39/46)
Top five genes	95% (19/20)	84.6% (22/26)	89.1% (41/46)

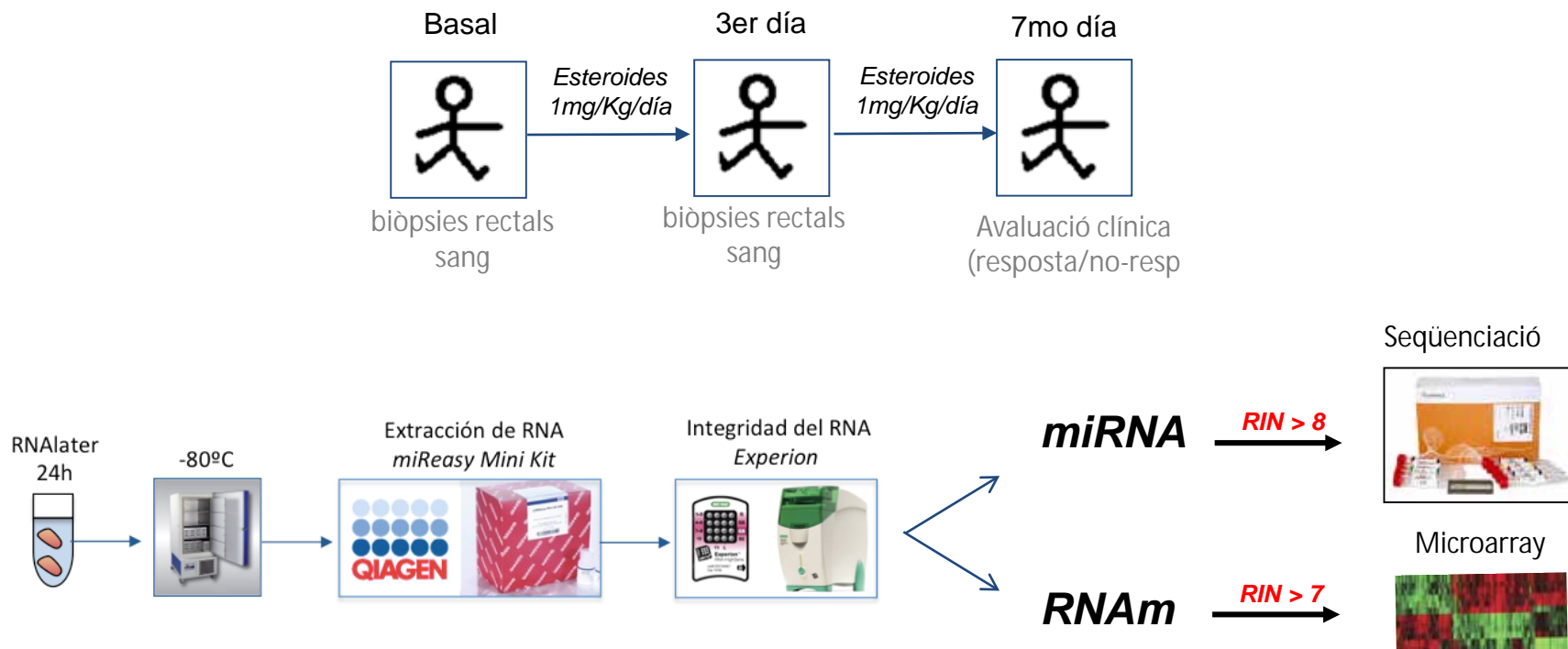
NR, non-responders; R, responders.

Signatura RNAm de la mucosa rectal i resposta a infliximab en CU

Funcions biològiques associades al gens diferencials



Predicció de resposta corticoides en la CU: integració de signatures RNAm i miRNA en plasma i biòpsies rectals

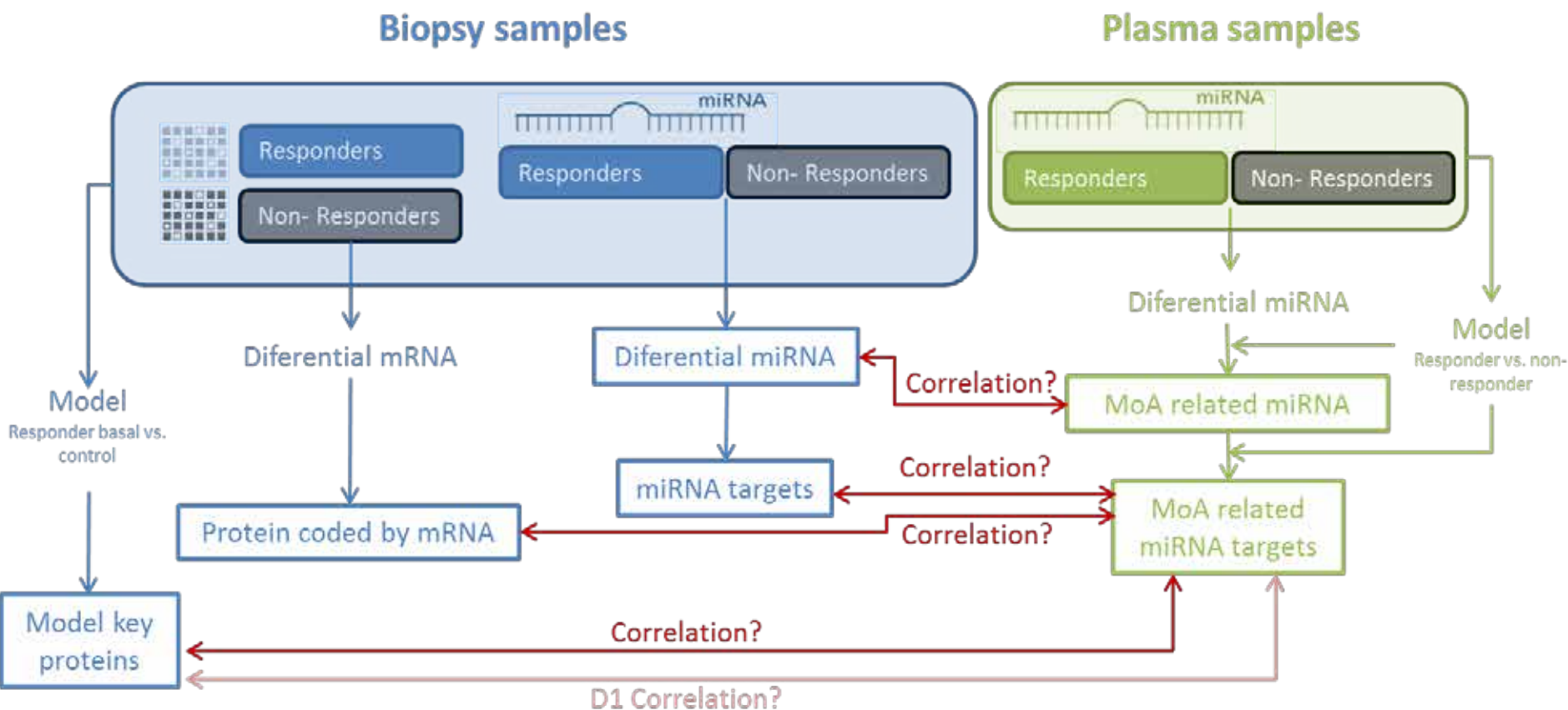


Predicció de resposta corticoides en la CU: integració de signatures RNAm i miRNA en plasma i biòpsies rectals

Panells de miRNA en biòpsies rectals basals i predicció de resposta a corticoides

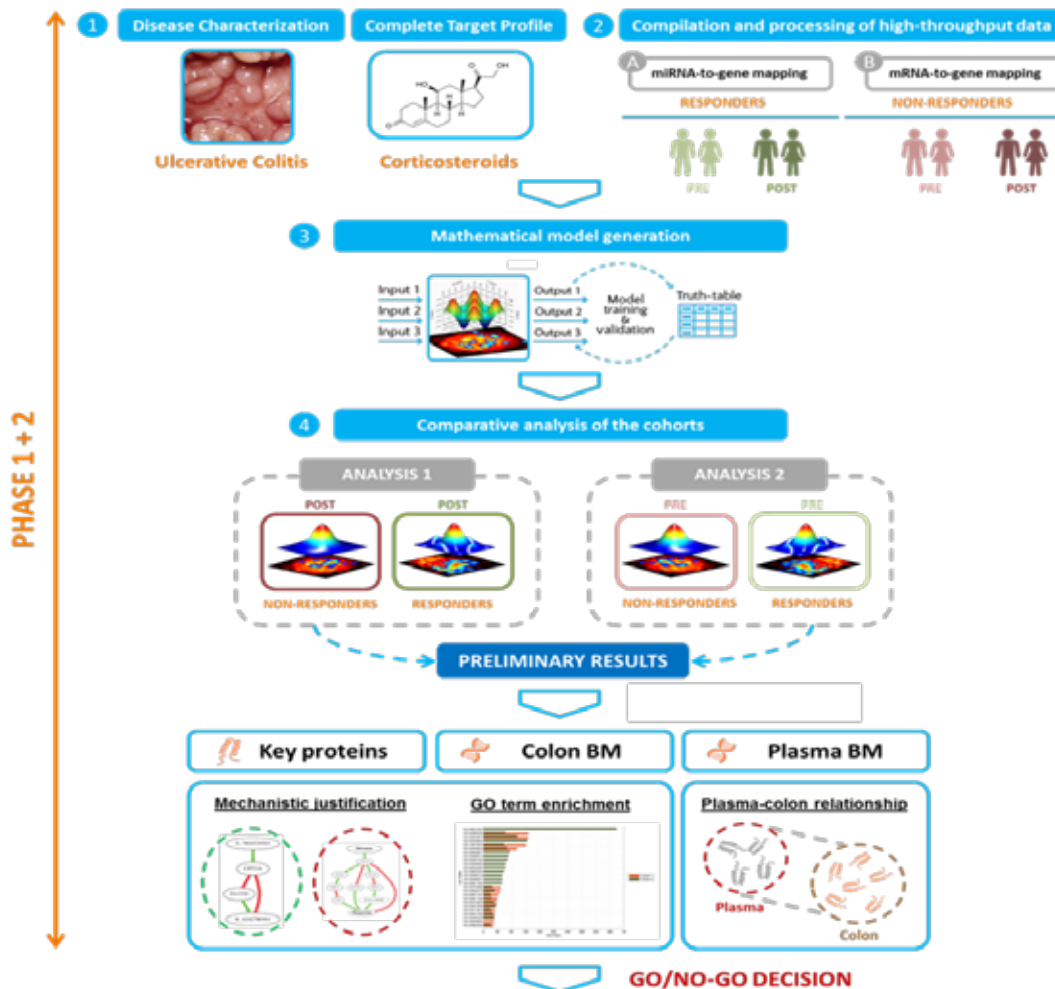
All miRNAs	miRNAs related to MoA
<p>Combination 1 Feature Selection Method: ROC Generalization capability: 93.33% Accuracy: 100% Sensitivity=100.00% Specificity=85.71% Precision=88.89% NPV=100.00% Selected Features:</p> <ul style="list-style-type: none">• HSA-MIR-• HSA-MIR-• HSA-MIR-	<p>Combination 2 Feature Selection Method: ROC Generalization capability: 93.33% Accuracy: 100% Sensitivity=100.00% Specificity=85.71% Precision=88.89% NPV=100.00% Selected Features:</p> <ul style="list-style-type: none">• HSA-MIR-• HSA-MIR-• HSA-MIR-• HSA-MIR-• HSA-MIR-
<p>Combination 3 Feature Selection Method: ENTROPY+CORRELATION Generalization capability: 86.67% Accuracy: 100% Sensitivity=90.00% Specificity=60.00% Precision=69.23% NPV=85.71% Selected Features:</p> <ul style="list-style-type: none">• HSA-MIR-• HSA-MIR-	<p>Combination 4 Feature Selection Method: SIMPLE_REGRESSION Generalization capability: 80.00% Accuracy: 100% Sensitivity=100.00% Specificity=57.14% Precision=72.73% NPV=100.00% Selected Features:</p> <ul style="list-style-type: none">• HSA-MIR-• HSA-MIR-

Predicció de resposta corticoides en la CU: integració de signatures RNAm i miRNA en plasma i biòpsies rectals



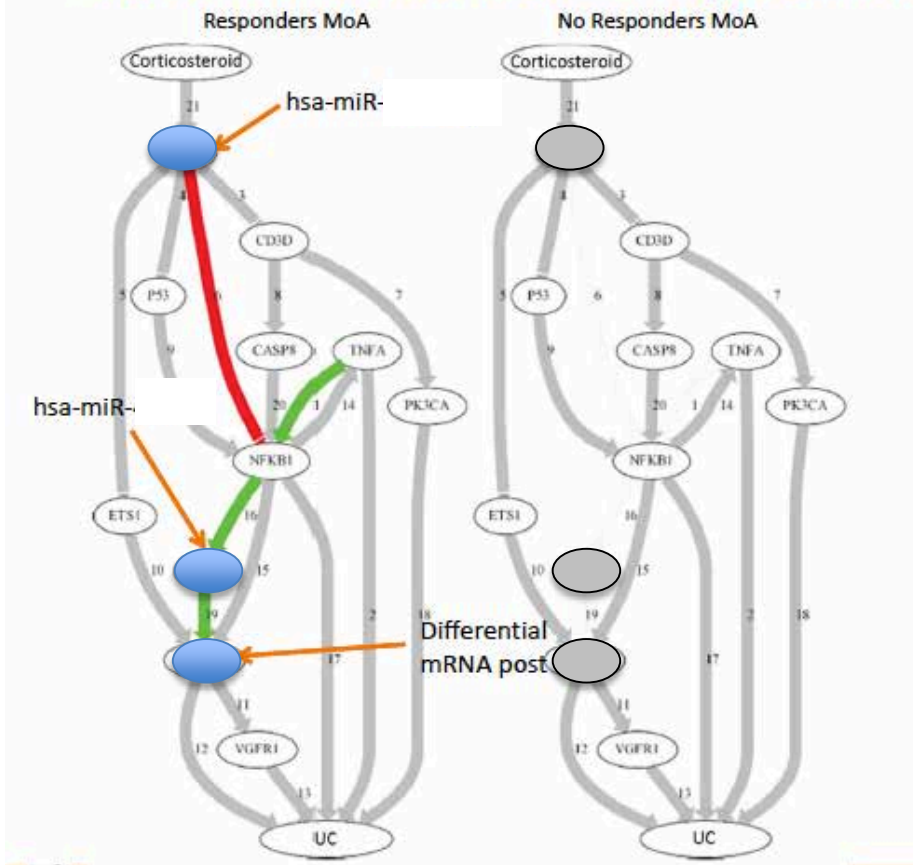
Predicció de resposta corticoides en la CU: integració de signatures RNAm i miRNA en plasma i biòpsies rectals

Biologia de Sistemes

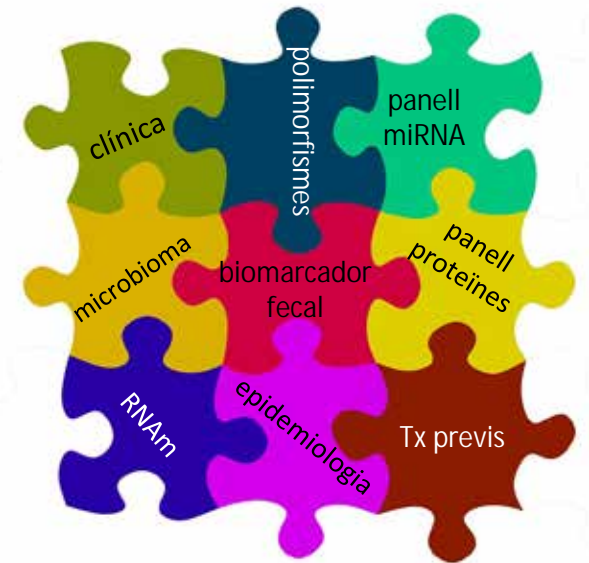
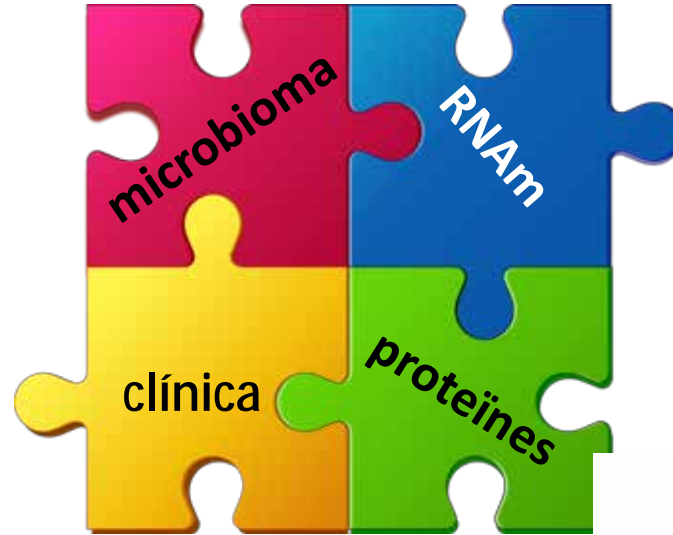


Predicció de resposta corticoïdes en la CU: integració de signatures RNAm i miRNA en plasma i biòpsies rectals

4.3. Differential MoA between responders and non-responders



Com podrem predir la resposta als fàrmacs?





Gràcies!