

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

IPL/2021/DiffMeDiME_ESTeSL

Camacho, P.; Pereira, B.; Ribeiro, E.; Varandas, T.; Henriques, J.; Nascimento, J.; Dutra-Medeiros, M.; Ribeiro, C; Delgado, M.; Oliveira, K.; Silva, C.; Brito, M

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Introdução

Envelhecimento humano e estilos de vida tem contribuído para aumento da DM

Edema Macular Diabético (EMD), uma das manifestações oculares da RD, é a principal causa de perda de visão em pessoas diabéticas.

30–40% casos EMD não respondem da melhor forma aos AVEGF (loading phase)

Resistência pode persistir após 12 meses tratamento (+/-50%)

Randomized Controlled Trial > Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195:93-100.
doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.030. Epub 2018 Aug 2.

Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T

Neil M Bressler¹, Wesley T Beaulieu², Maureen G Maguire³, Adam R Glassman⁴, Kevin J Blinder⁵, Susan B Bressler¹, Victor H Gonzalez⁶, Lee M Jampol⁷, Michele Melia⁴, Jennifer K Sun⁸, John A Wells 3rd⁹, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

> Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195:209-222. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.004. Epub 2018 Aug 9.

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in a Real-World Clinical Setting

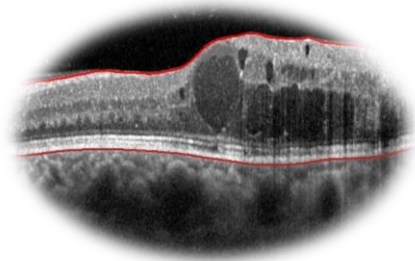
Emilia Maggio¹, Mauro Sartore², Marcella Attanasio², Giorgia Maraone³, Massimo Guerriero⁴, Antonio Polito², Grazia Pertile²

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Introdução

Duração da doença e controlo metabólico (DCCT/EDIC Research Group et al., 2017) é insuficiente para compreender o EMD (desenvolvimento e tratamento)

Escala classificação ETDRS limitações



A

Controlo metabólico (Hb1Ac 6,2)

Duração doença (20 anos)

ETDRS 35C

498 µm

55 letras



Article Retinopathy Phenotypes in Type 2 Diabetes with Different Risks for Macular Edema and Proliferative Retinopathy

Ines P. Marques¹, Maria H. Madeira¹, Ana L. Messias², Torcato Santos¹, António C-V. Martinho¹, João Figueira^{1,3} and José Cunha-Vaz^{1,*}

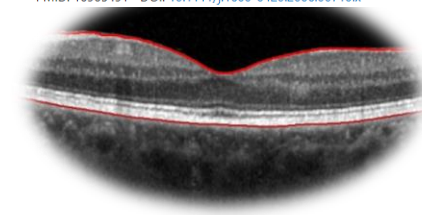
> Acta Ophthalmol Scand. 2006 Oct;84(5):619-23. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00710.x.

The relationships between risk factors and the distribution of retinopathy lesions in type 2 diabetes

Marianne Nørgård Hove¹, Jette Kolding Kristensen, Torsten Lauritzen, Toke Bek

Affiliations + expand

PMID: 16965491 DOI: 10.1111/j.1600-0420.2006.00710.x



B

Controlo metabólico (Hb1Ac 7,8)

Duração doença (18 anos)

ETDRS 35C

268 µm

84 letras

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Introdução

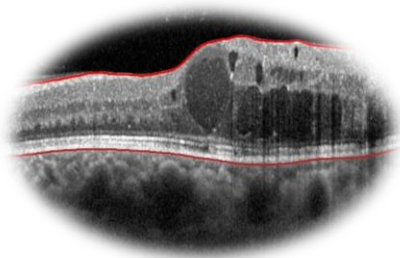
Biomarcadores desenvolvimento do EMD

Ophthalmic Research

Ophthalmic Res
DOI: 10.1159/000455235

A Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN® in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND)

João Figueira^{a,c} José Henriques^d Miguel Amaro^e Vítor Rosas^f Dalila Alves^g
José Cunha-Vaz^{a,b}



Ophthalmic Research

Ophthalmic Res 2019;62:203–210
DOI: 10.1159/000499117

Characterization of Initial Stages of Diabetic Macular Edema

Ana Rita Santos^{a,b} Torcato Santos^a Dalila Alves^a Inês P. Marques^a
Conceição Lobo^{a,c} José Cunha-Vaz^{a,c}

Biomarcadores resposta terapêutica do EMD

1. ESPESSURA FOVEAL
2. QUISTOS INTRARETINIANOS;
3. INTEGRIDADE MLE/EZ NA FÓVEA;
4. DRIL (ALTERAÇÕES NAS CAMADAS INTERNAS DA RETINA);
5. LÍQUIDO SUBFOVEAL;
6. QUANTIDADE DE HF;
7. INTERFACE VITREO-RETINIANA

Original research article

EJO | European Journal of Ophthalmology

An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification

European Journal of Ophthalmology
2020, Vol. 30(1) 8–18
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1120672119880394
journals.sagepub.com/home/ejo
SAGE



DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Introdução

Fragilidade na compreensão do diferente comportamento do EMD (interação dos \neq mecanismos envolvidos)

Associação genética pouco consistente no desenvolvimento de RD (<25% RD) e progressão RDP (25-50%)

Clinical Ophthalmology

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Update on genetics and diabetic retinopathy

Metilação DNA no desenvolvimento e progressão da RD (2014)

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS
Diabetes Metab Res Rev 2015; 31: 183-189.
Published online 14 September 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2584

RESEARCH ARTICLE

Global DNA methylation as a possible biomarker for diabetic retinopathy

Epigenética (acima da genética) ciência que estuda as (1) modificações químicas (reversíveis) que (2) condicionam a expressão gênica, (3) mas não alteram DNA e (4) podem ser herdadas

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Introdução

Metilação DNA e a progressão da RD

Article

Epigenetic Modifications in Peripheral Blood as Potential Noninvasive Biomarker of Diabetic Retinopathy

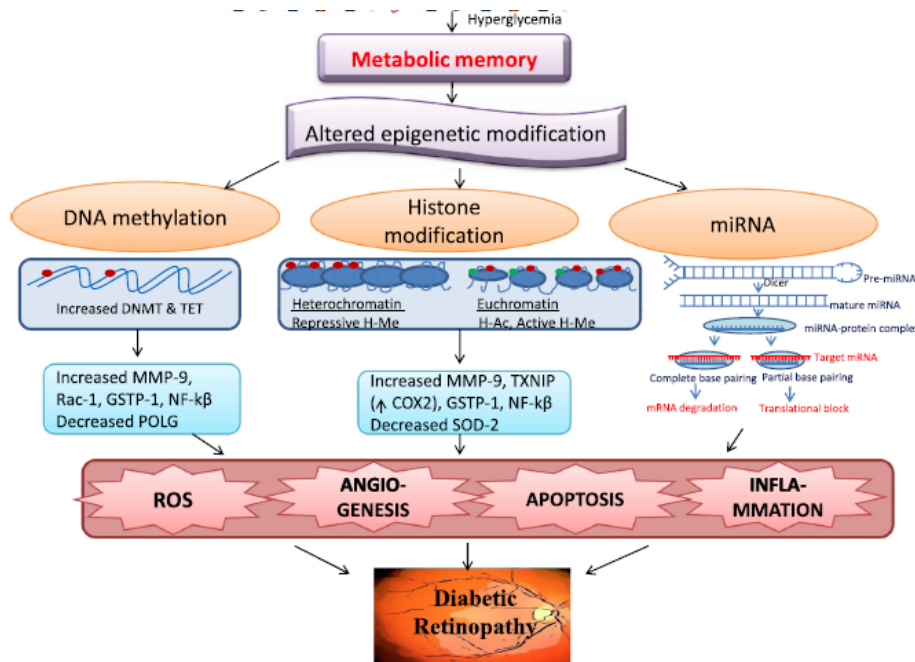
Arul J. Duraisamy^{1,2}, Rakesh Radhakrishnan¹, Berhane Seyoum³, Gary W. Abrams¹, and Renu A. Kowluru¹

¹ Wayne State University, Department of Ophthalmology, Visual and Anatomical Sciences, Detroit, MI, USA

Retinal Cell Biology

Epigenetics and Regulation of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy

Impacto hiperglicemia na metilação DNA (“memoria metabólica”)



Relação destes mecanismos com EMD pouco clara

Relação terapêutica pouco clara

Relação com biomarcadores de imagem desconhecida

Padrões de Metilação podem ser controlados (alvos terapêuticos)

DNA methylation in diabetic macular edema - first report

Finalidade

Desenvolver uma caracterização multimodal não invasiva (SD-OCT e OCT-A) combinada com a avaliação da metilação de DNA de forma a pode esclarecer alguns mecanismos importantes da doença mas também para novas abordagens terapêuticas que contribuem para a medicina de precisão.(Prasad & Grupo, 2019)

Objetivos

(1) Descrever as diferenças na expressão de DNA metiltransferase (DNMT1, DNMT3A e DNMT3B); (2) avaliar a associação com expressão de genes inflamatórios (IL-1 β ,IL8 e IL10) (3) e metilação diferencial de genes promotores.

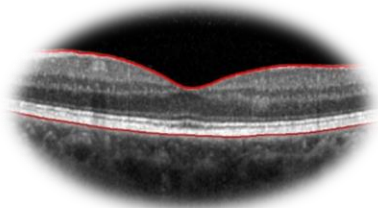
DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Métodos

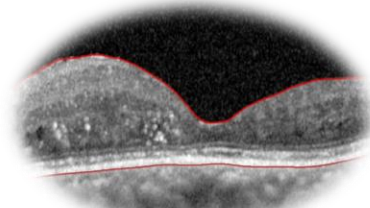
Estudo transversal, Coorte retrospectiva (IRL e APDP) de participantes com RDNP e EMD (tratamento > 90 dias)

Grupo de Controlo (n=20)



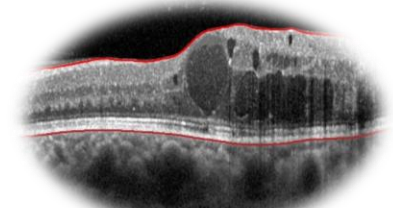
S/RD

Grupo de EMD Respondedor (n=20)



↓ espessura >10% da espessura da retina central (CRT) em SD-OCT e resposta inicial MAVC ≥ 5 letras.

Grupo EMD persistente (n=20)



espessura estável/melhoria <10% e uma resposta inicial MAVC < 5 letras. (Dabir et al., 2014) (Parravano et al., 2020)

CARACTERIZAÇÃO OFTÁLMICA, CLASSIFICAÇÃO DA RD, AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E VASCULAR (INFORMAÇÃO CLÍNICA, CF, FAF, SD-OCT, OCT-A)

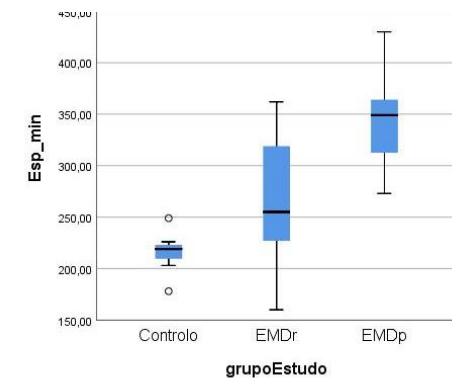
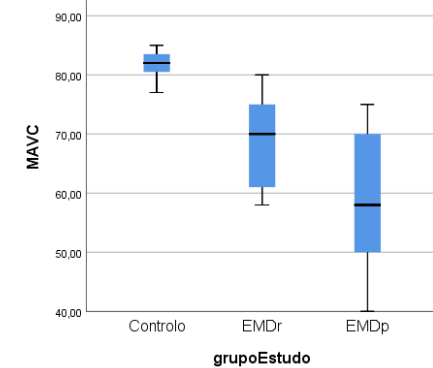
METILAÇÃO DNA (PCR)

DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Resultados

Características gerais da amostra (n=27)				
	Controlo (n=11)	EMDr (n=9)	EMDp (n=7)	Valor p
Idade média (desvio padrão)	70,7+/-6,4 (65-85)	71+/-8,3 (59-80)	69,7+/-9,9 (61-90)	0,212
Sexo (%)	M 6 (54,5) F 5 (45,5)	M 5 (55,6) F 4 (44,4)	M 1 (14,3) F 6 (85,7)	0,175
Olho estudado	OD 6 (54,5) OE 6 (45,5)	OD 3 (33,3) OE 6 (66,7)	OD 4 (57,1) OE 3 (42,9)	0,549
MAVC	81,2+/-2,3 (77-84)	67+/-8,4 (58-80)	59+/-13,4 (40-75)	<0,001
Espessura retina min	212,1+/-14,9 (178-226)	267,5+/-73,5 (160-362)	343+/-52,7 (273-430)	0,001
Duração doença (anos)	19+/-6,1 (10-30)	25,3+/-11,3 (13-44)	21,7+/-10,8 (8-35)	0,844
Hb1Ac	6,3+/-1,8 (6-8,5)	8,8+/-1,6 (6,8-10,9)	9,6+/-2 (6-12)	0,003

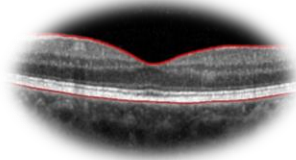
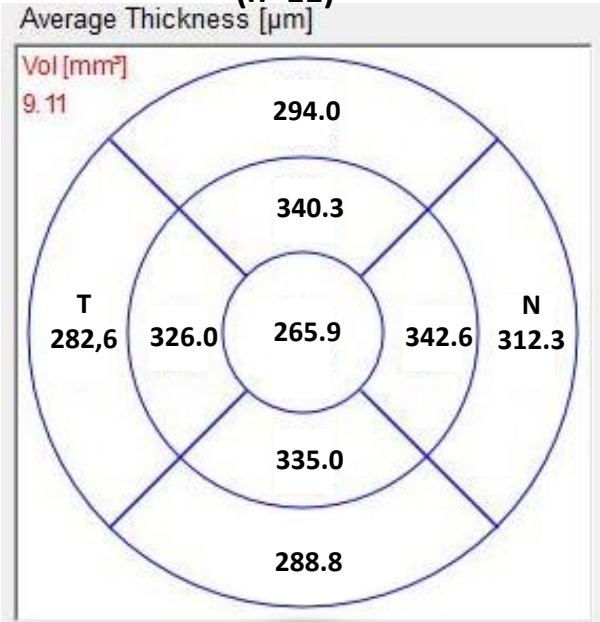


DNA methylation in diabetic macular edema - first report

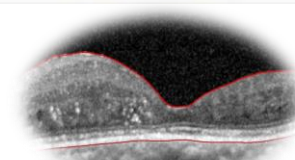
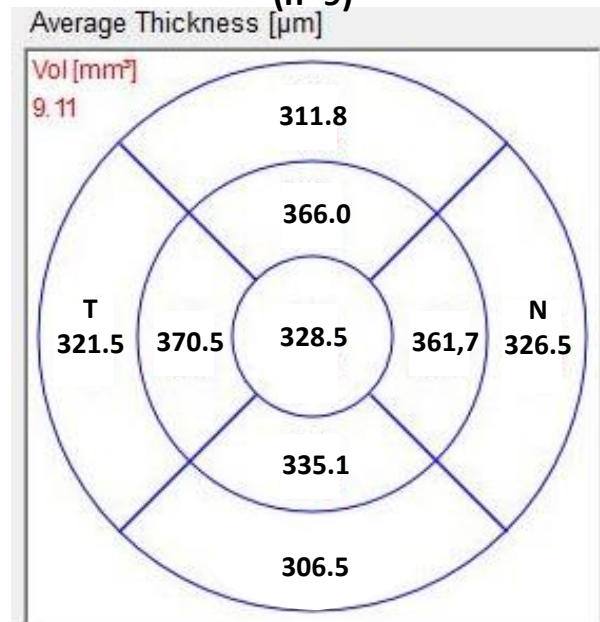


Resultados

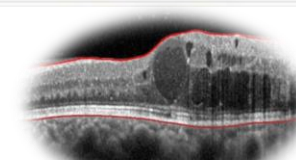
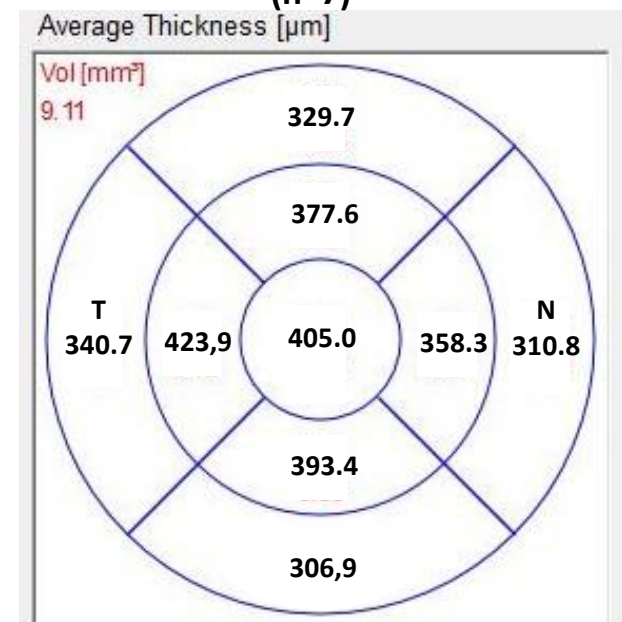
Controlo
(n=11)



EMDr
(n=9)



EMDp
(n=7)

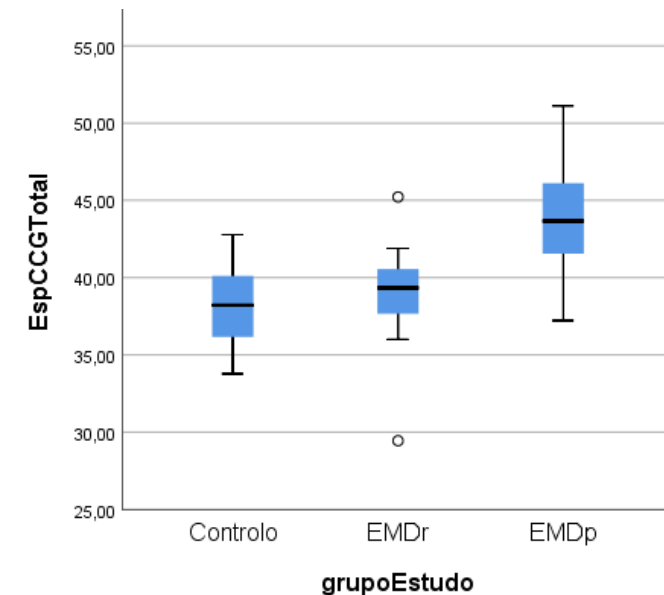


DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Resultados

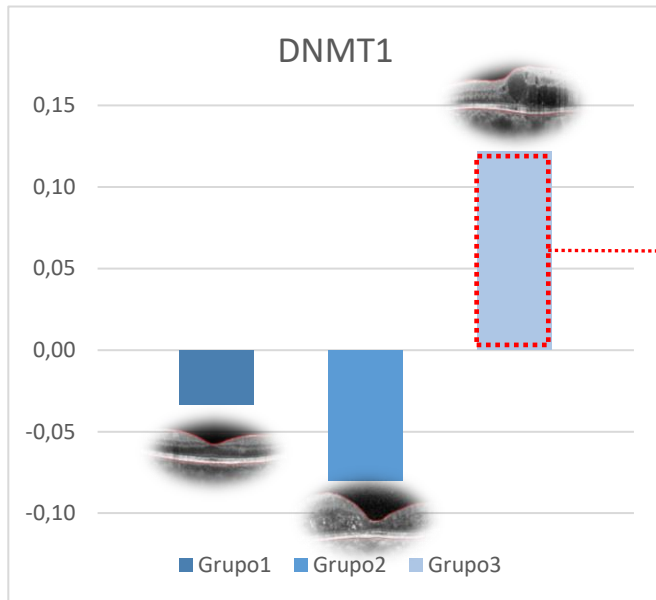
Espessura média da CFN, CCG e Coróide (n=27)				
	Controlo (n=11)	EMDr (n=9)	EMDp (n=7)	Valor p
CFN	101,4+/-9,9 (87-124)	95,3+/-12 (83-117)	101,3+/-8,4 (89-111)	0,328
CCG	38,1+/-3,1 (33-42)	38,7+/-4,3 (29-45)	43,9+/-4,5 (37-51)	0,027
Coroide (sub-foveal)	294+/-116 (71-414)	230,3+/-83,8 (140-358)	281,6+/-71 (199-410)	0,341



DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Resultados



Metiltransferase de manutenção (DNMT1)

↑ expressão DNMT1

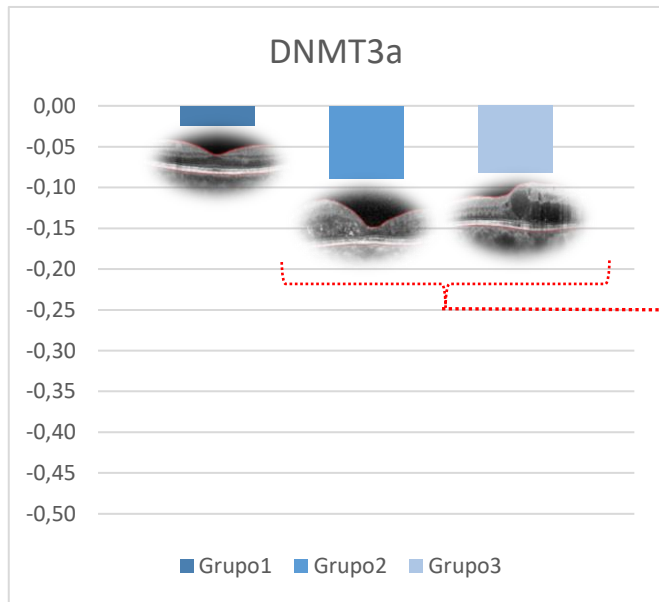
Associado à gravidade da doença/resistência terapêutica (memória)

Silenciamento de genes envolvidos em diferentes vias (inflamação, VEGF)

DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Resultados



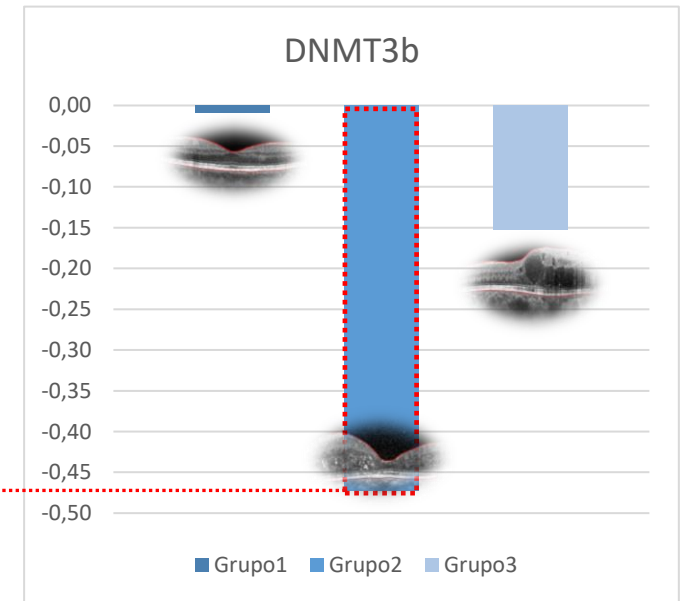
Metiltransferases *de novo* (DNMT3a e DNMT3b)

↓ expressão DNMT3a

Resposta à terapêutica AVEGF

↓ ↓ expressão DNMT3b

Grupo respondedor

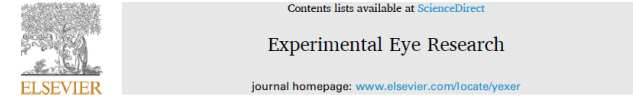


DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Discussão/Conclusão

Estudos recentes têm demonstrado padrões de metilação alterados na RD (RDP)



Identification of the aberrantly methylated differentially expressed genes in proliferative diabetic retinopathy

Aiwen Miao, Jing Lu, Yishen Wang, Shudi Mao, Yamei Cui, Jianying Pan, Lisha Li, Yan Luo*

≠ na expressão das três principais DNMT compatíveis com (1) gravidade do EMD e (2) resistência ao tratamento

Mesmo com Grupo de controlo DM são evidentes diferenças nos padrões de metilação

Ao contrário de estudos análogos a colheita de sangue (menos invasivo) parece ser uma abordagem a explorar

DNA methylation in diabetic macular edema - first report



PARÂMETROS EM ESTUDO

Explorar o impacto da terapêutica ADO nos padrões de metilação

Estudar/aprofundar diferenças da expressão DNMT1, DNMT3a, e DNMT3b:

- i) Espessura foveal
- ii) Quistos intraretinianos;
- iii) Integridade MLE/ZE;
- iv) DRIL (alterações nas camadas internas da retina);
- v) Quantidade de HF;
- vi) Densidade vascular (diferentes plexos)
- vii) Calibre vasos

Identificar possíveis vias envolvidas no desenvolvimento e resistência do EMD

LIMITAÇÕES

Dimensão da amostra

Abordagem transversal

DNA methylation in diabetic macular edema - first report



Obrigado pela atenção!