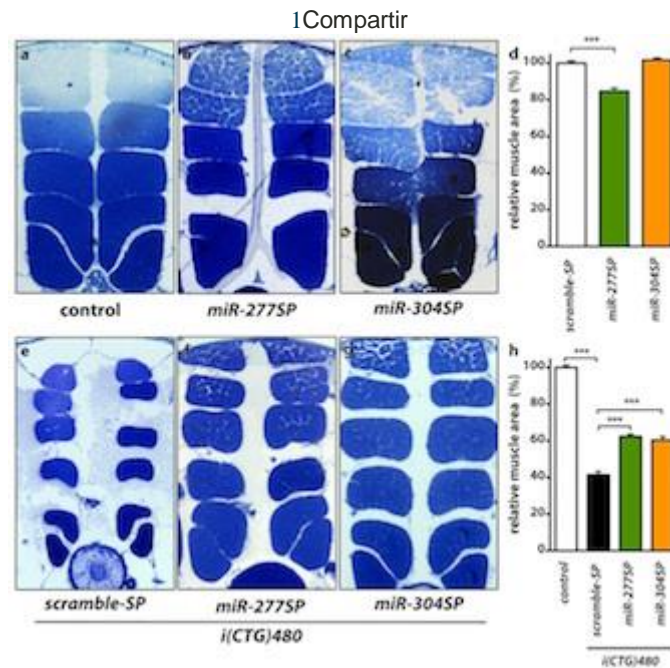


Investigadores de la Universitat e INCLIVA validan un método genético para tratar la distrofia miotónica de tipo 1



Investigadores de la Universitat de València y de INCLIVA han validado una novedosa metodología para el tratamiento de la distrofia miotónica de tipo 1, a través del aumento terapéutico del gen *muscleblind*, mediante el silenciamiento de otro, *miRNAs*. La investigación, realizada en un modelo animal y publicada en la revista científica 'Scientific Reports', abre la puerta a reducir la atrofia y otras manifestaciones musculares derivadas de la patología.

La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) es una enfermedad hereditaria rara, cuya causa genética radica en una expansión de más de cincuenta copias de tres nucleótidos (CTG) en el gen *DMPK* (*dystrophia myotonica-protein kinase*). Es el tipo de distrofia muscular más común en adultos con una prevalencia a nivel mundial de uno por cada 8.000 nacimientos. A nivel clínico, suele manifestarse entre los 15 y los 35 años, y es una enfermedad que afecta a múltiples órganos: la musculatura esquelética, el corazón y el sistema nervioso central.

La metodología validada en la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) por el grupo valenciano ataca la enfermedad a nivel molecular potenciando un gen, *muscleblind*, causante de síntomas de la enfermedad tales como atrofia, miotonia y cardiopatía, mediante el silenciamiento de otro gen, *miRNA*. Se trata de pequeñas moléculas conocidas por su función como reguladores de la expresión génica y que algunas de ellas se han visto alteradas en DM1.

El trabajo publicado analiza el efecto del silenciamiento como una potencial terapia para reducir y aliviar los problemas musculares de la enfermedad, en una fase inicial, tales como la atrofia que lleva al fallo respiratorio, la primera causa de muerte en DM1.

La metodología ha sido desarrollada por investigadores del Departamento de Genética y de la Estructura de Investigación Interdisciplinaria en Biotecnología y Biomedicina (ERI BIOTECMED) de la Universitat de València, y del Grupo de Genómica Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia (INCLIVA). El grupo está dirigido por Rubén Artero, profesor titular de Genética de la Facultad de Ciencias Biológicas.

“Estos resultados son prometedores puesto que abren la puerta al análisis en modelos celulares y murinos, con el fin de aumentar los niveles de expresión de este gen como diana terapéutica para el tratamiento de la DM1”, ha indicado Rubén Artero.

Los síntomas más característicos de la distrofia miotónica de tipo 1 son la dificultad para la relajación muscular (miotonia), la pérdida de masa muscular (atrofia), las manifestaciones sistémicas cardíacas, respiratorias, gastrointestinales, endocrinas, cognitivas y otras como cataratas.

Hasta ahora, las estrategias terapéuticas que se habían testado en diferentes modelos animales iban dirigidas a degradar el gen *DMPK*. A pesar del gran esfuerzo en hallar una estrategia eficaz aplicable a la distrofia miotónica de tipo 1, ninguna ha llegado a la clínica. Por el contrario, una alternativa poco estudiada en DM1 es la modulación terapéutica de la expresión génica, que busca aumentar o disminuir la expresión endógena de un gen para aliviar un determinado estado patológico.

Estudio a nivel muscular

El estudio se ha centrado en la patología a nivel muscular, empleando moscas modelo con 480 repeticiones en músculo como consecuencia del sistema de expresión UAS/Gal4 y a la presencia de un driver específico de musculatura, *Myosin heavy chain* (Mhc)-Gal4. Estas moscas modelo DM1 se cruzaron con moscas que expresan unas construcciones señuelo o *sponge*, es decir, expresan ARN que contienen muchas dianas para un *miRNA* dado, lo que genera una falta de función del mismo.

Así, al cruzar los dos tipos, se consiguió reducir la función del *miRNA* de manera específica en músculo. Utilizando esta estrategia se han identificado dos genes, *dme-miR-277* y *dme-miR-304*, reguladores de la expresión de *muscleblind* en el músculo de *Drosophila*. “Los resultados han sido sorprendentes, ya que el modelo animal de DM1 mostró un incremento de los niveles de *muscleblind* respecto de los controles al silenciar *dme-miR-277* y *dme-miR-304* respectivamente”, explica Estefanía Cerro, del grupo de investigación.

La eficacia de esta estrategia terapéutica también se ha demostrado a nivel funcional, puesto que el aumento de los niveles de *muscleblind* por el silenciamiento de *dme-miR-277* y de *dme-miR-304* era capaz de aumentar la musculatura de estas moscas. Asimismo, el silenciamiento de estos dos *miRNAs* mejoraba la actividad locomotora de las moscas con distrofia miotónica. A nivel fisiológico y funcional, ha aumentado la supervivencia media de las moscas.

Investigación en genómica traslacional

El Grupo de Genómica Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia, dirigido por el profesor Rubén Artero, busca entender los mecanismos del origen y evolución de enfermedades genéticas humanas, y descubrir terapias y tratamientos innovadores. El equipo ha publicado sobre distrofia miotónica más de 20 trabajos en revistas internacionales y tiene siete patentes solicitadas. La investigación ahora publicada ha sido financiada a través del Plan Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO). La página web del grupo es www.uv.es/gt.

Artículo:

Estefanía Cerro-Herreros, Juan M. Fernández-Costa, María Sabater-Arcis, Beatriz Llamusi & Rubén Artero: Derepressing muscleblind expression by miRNA sponges ameliorates myotonic dystrophy-like phenotypes in *Drosophila*. *Scientific Reports* 6, Article number: 36230 (2016). Doi: 10.1038/srep36230 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27805016>

Fecha de actualización: 9 de noviembre de 2016 09:04.

Fuente : artículo extraído de la página web de la Universidad de Valencia en:

<http://www.uv.es/uvweb/universitat/ca/llista-noticies/investigadors-universitat-incliva-validen-metode-genetic-tractar-distrofia-miotonica-tipus-1-1285846070123/Noticia.html?id=1285985269504>