

# Investigación traslacional en DM1: el proyecto TATAMI

*Prof. Rubén Artero*

*Laboratorio de Genómica Traslacional*

[ruben.artero@uv.es](mailto:ruben.artero@uv.es)

[www.uv.es/gt](http://www.uv.es/gt)

[@GenomicsLab\\_UV](#)

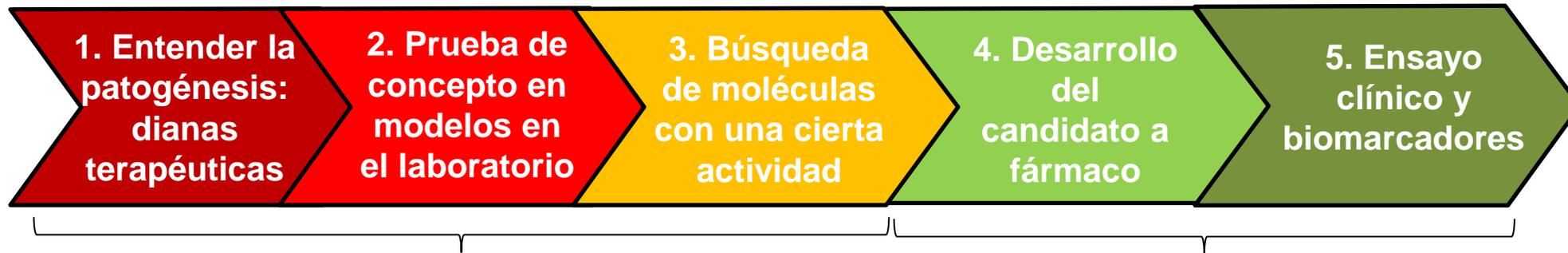
- (1) Instituto Biocmed, Universidad de Valencia*
- (2) Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA*
- (3) Unidad mixta Incliva-CIPF*



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**INCLIVA | VLC**  
Instituto de Investigación Sanitaria

# El largo y difícil camino hacia una **terapia**: la investigación **traslacional**



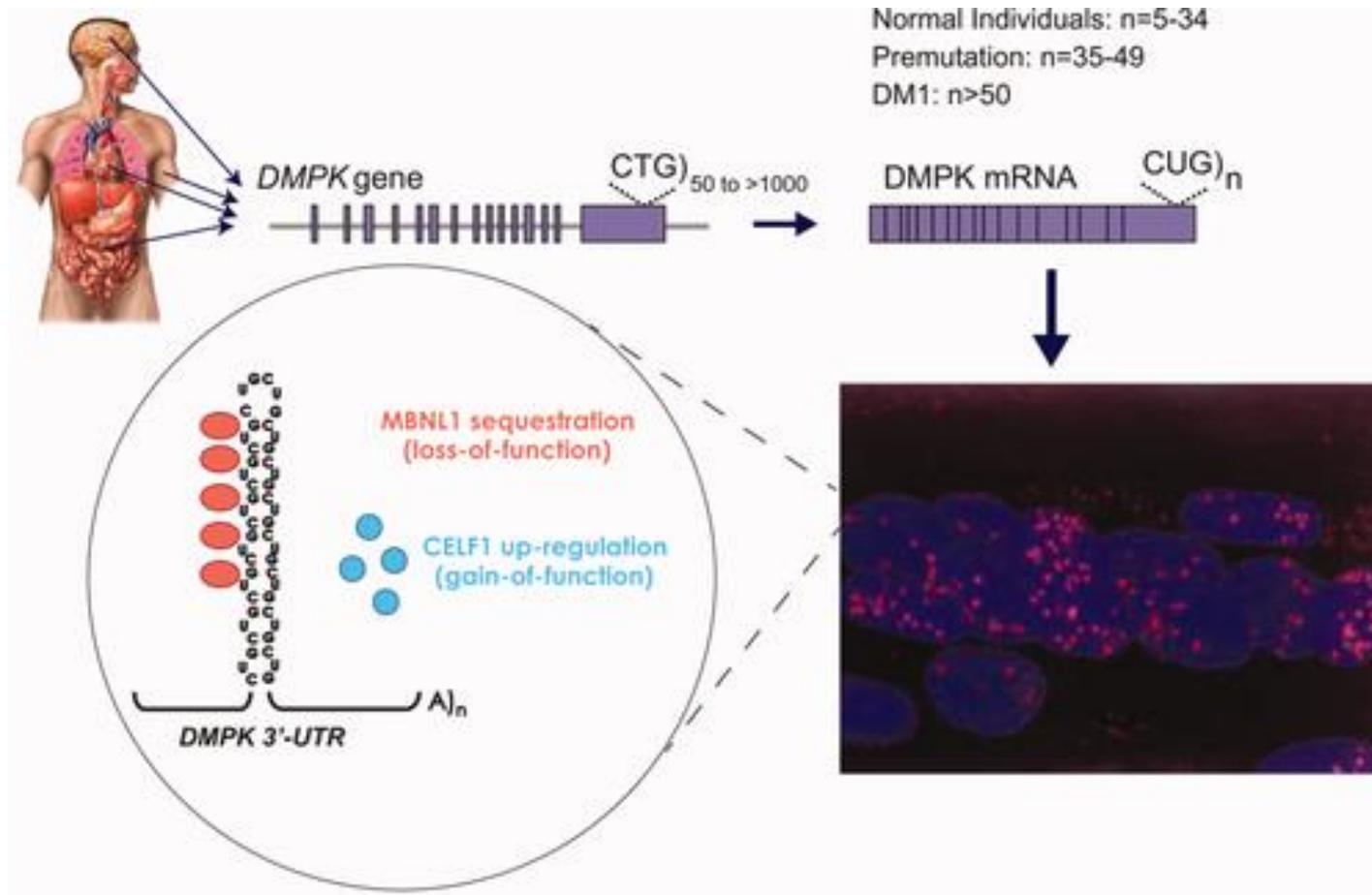
La mayoría de la investigación académica

*“...conocer las condiciones bajo las cuales nace un fenómeno, nos capacita para reproducirlo o suspenderlo a nuestro antojo, y nos hace dueños de él, explotándolo en beneficio de la vida humana.” Santiago Ramón y Cajal 1898.*



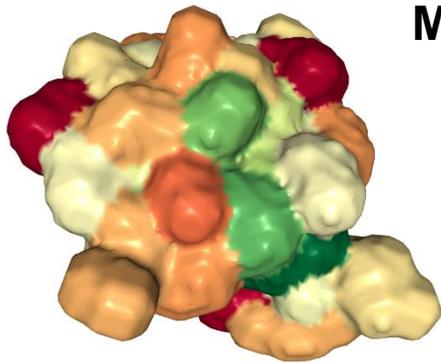
El “Valle de la Muerte”

# 1. El problema molecular en DM1



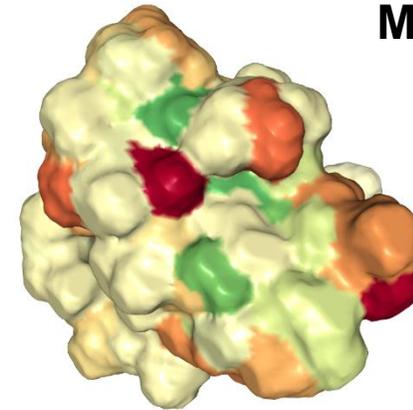
Aunque la mutación ocurre en *DMPK*, una alteración clave es el secuestro de MBNL1

## 2. Prueba de concepto



**MBNL1**

90% en los músculos



**MBNL2**

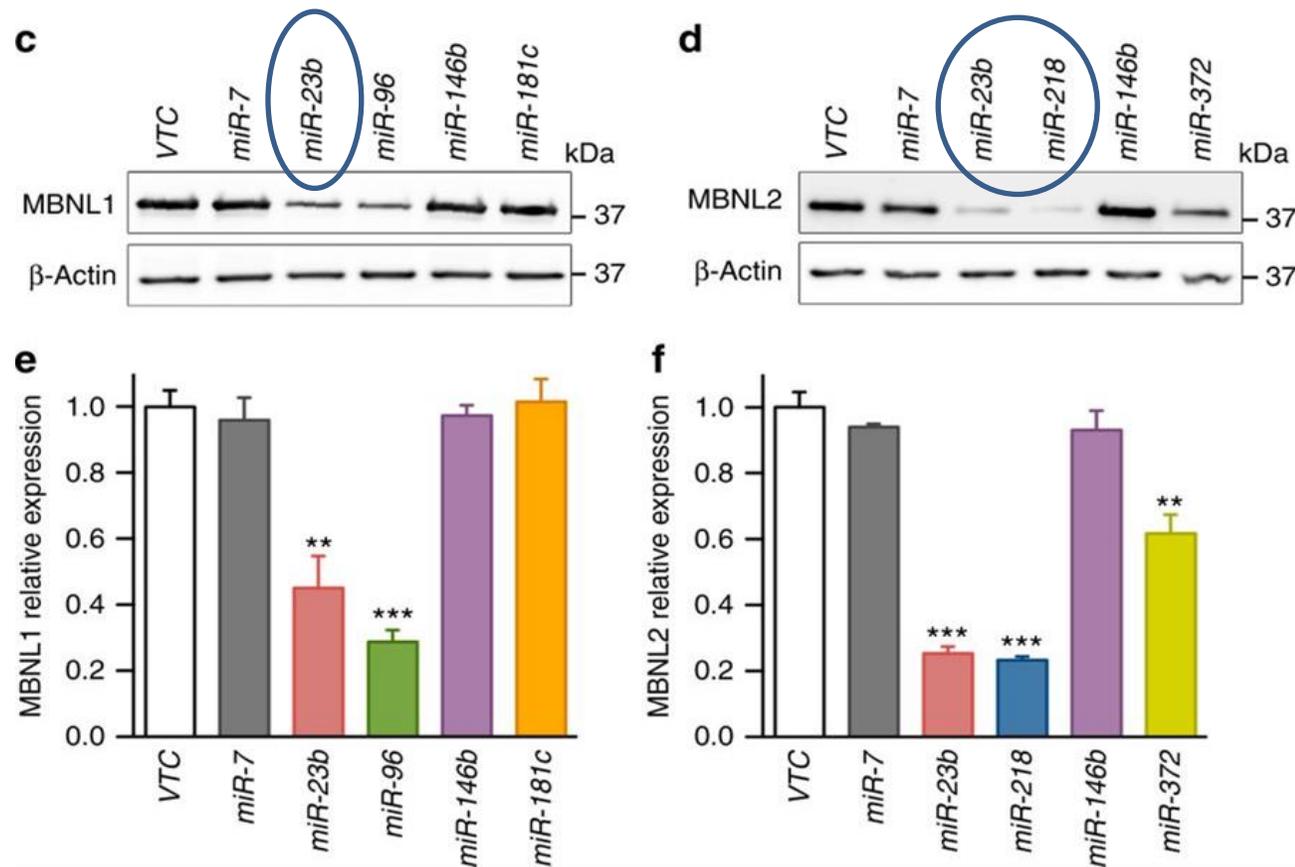
10% en los músculos

Si la expresión endógena de MBNL1 y 2 está normalmente reprimida,  
**¿podemos bloquear sus represores y, de esa manera, “activar” la expresión de MBNL para así potenciar su actividad y compensar el secuestro?**

**miRNAs.** Pequeños RNAs  
con función represora

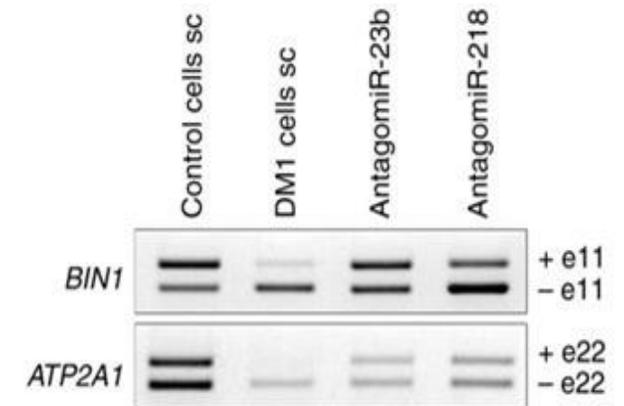
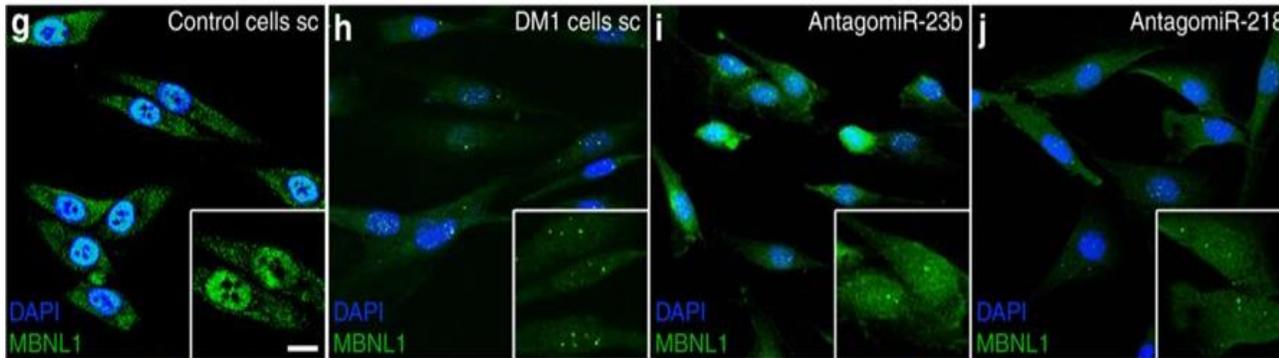
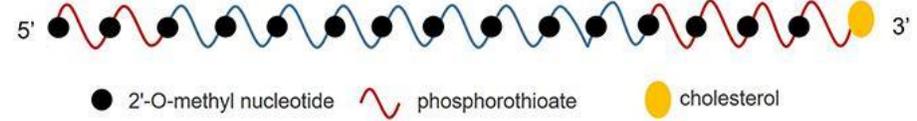
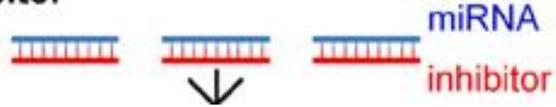


# miR-23b y -218 reprimen MBNL1 y 2



### 3.- AntagomiRs contra miR-23b y -218 aumentan MBNL1/2

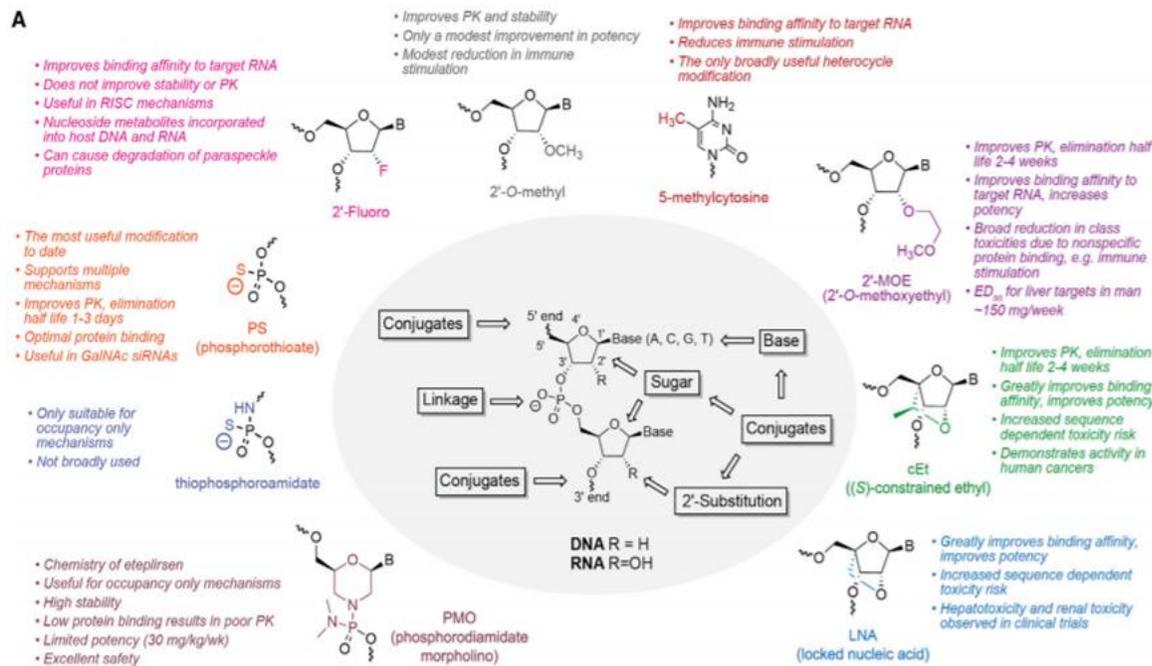
miRNA inhibitor



# 4. Cómo transformar una molécula en un fármaco

## Therapeutic Targeting of Mirnas (Fundación “la Caixa”)

Generación de diversidad química (>100 variantes). Prof. M. Wood U.Oxford



Aumentar potencia  
Reducir toxicidad

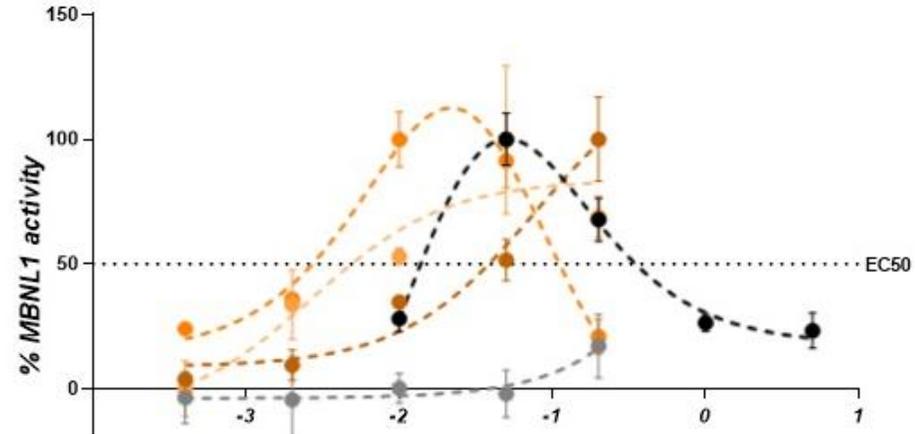
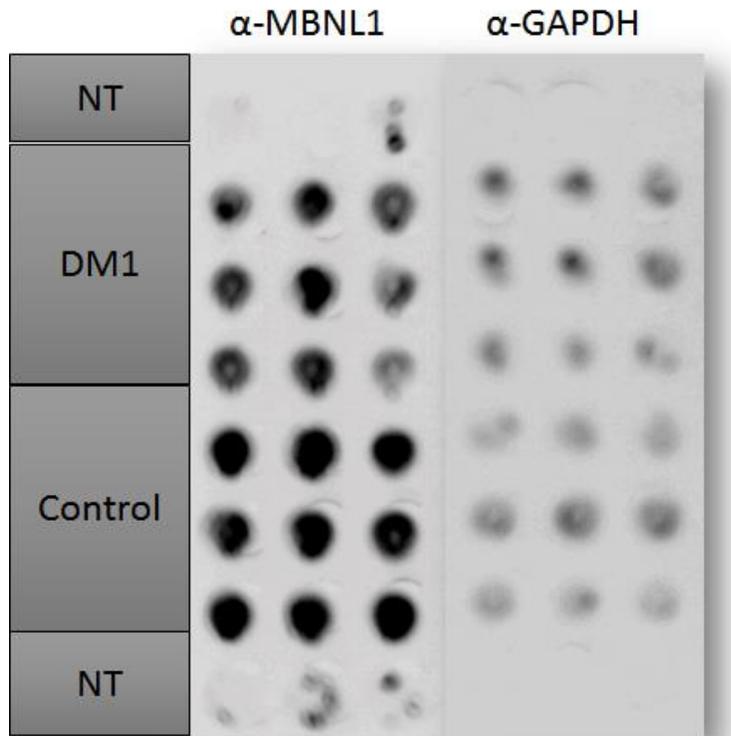


Evaluación *in vitro* (modelo 3D). Dr. J Ramón. IBEC. Barcelona.

Evaluación *in vivo*: HSA (UV) y DMSXL. Dr. G. Gourdon, Inserm, Francia.

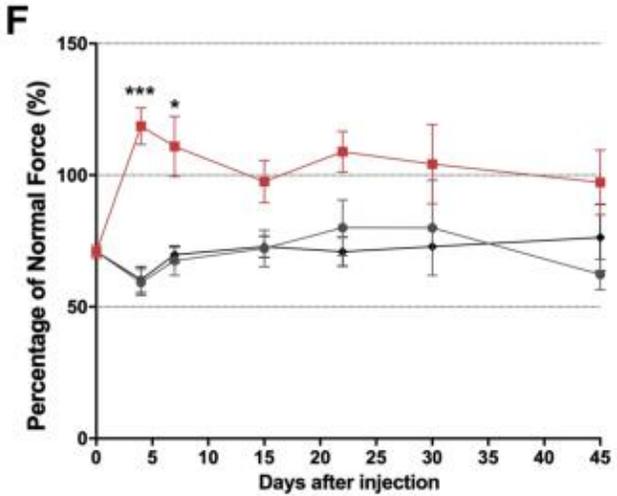
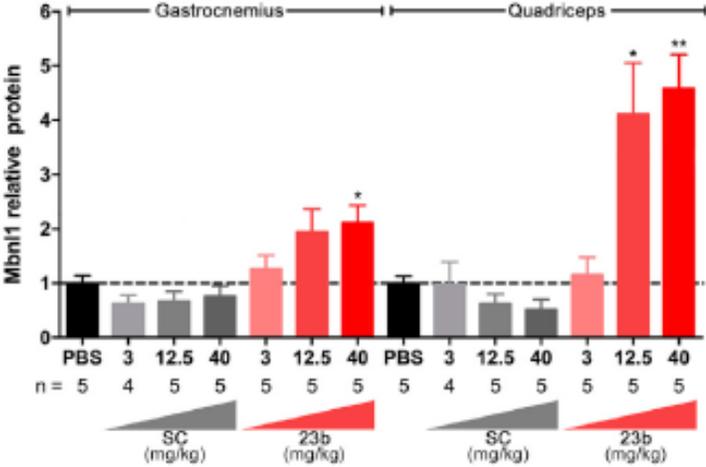
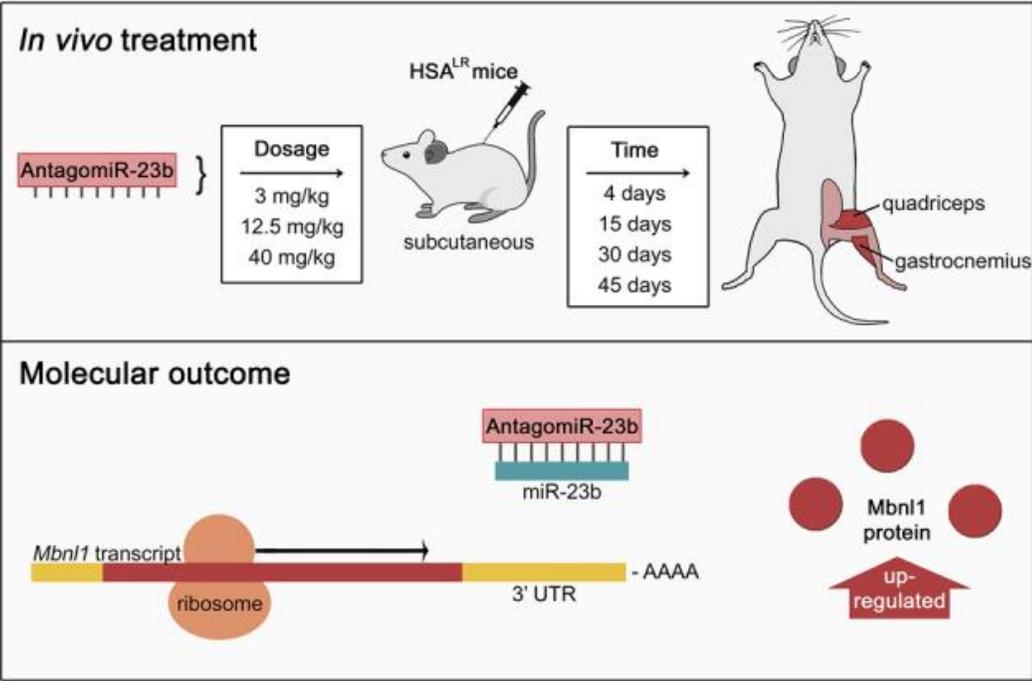
Mioblastos primarios. Dr. A. Lopez Munain, Donostia Hospital.

# Ranking de actividad *in vitro* (> 3000 determinaciones)

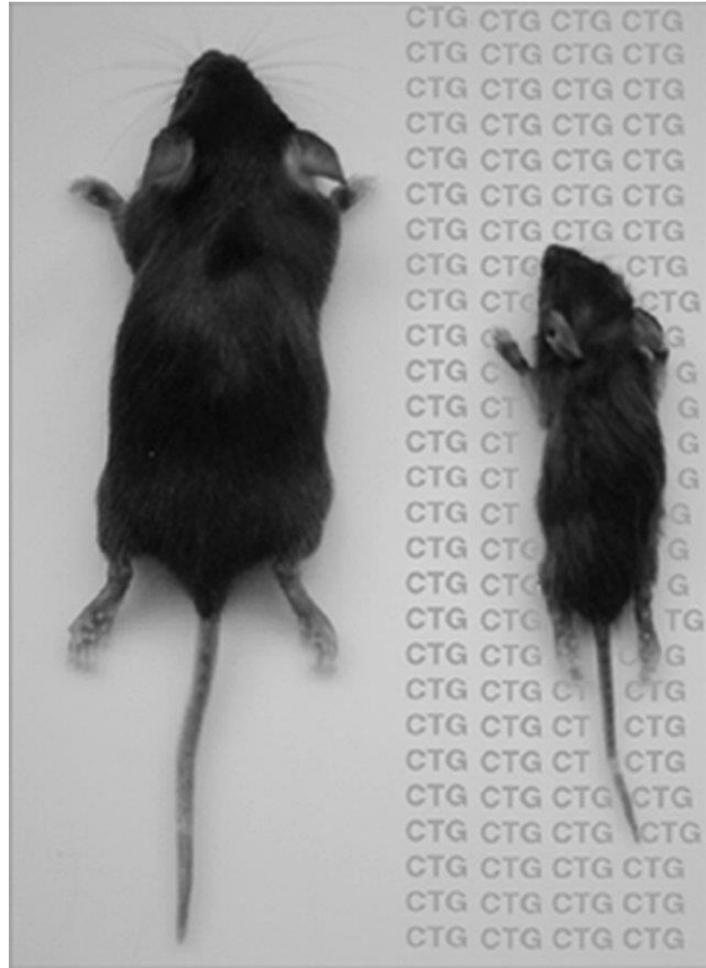


TC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	T <sub>Index</sub>
0.007895	0.00008	2.53648	250.31887
0.1485	0.002185	2.04919	139.2698924
0.04434	0.002584	5.79899	99.50743676
0.01213	0.0004426	1.39873	38.33392431
0.01004	0.001097	1.8041	16.51154421
0.5626	0.05201	1.4707	15,90878331
0.604	0.2339	2.84988	7.35924549
0.04153	0.02772	3.88717	5.82374351
0.005024	0.002	1.48187	3.72245744
0.01108	0.06937	2.90181	0.463486447

# Ratones HSA[LR]

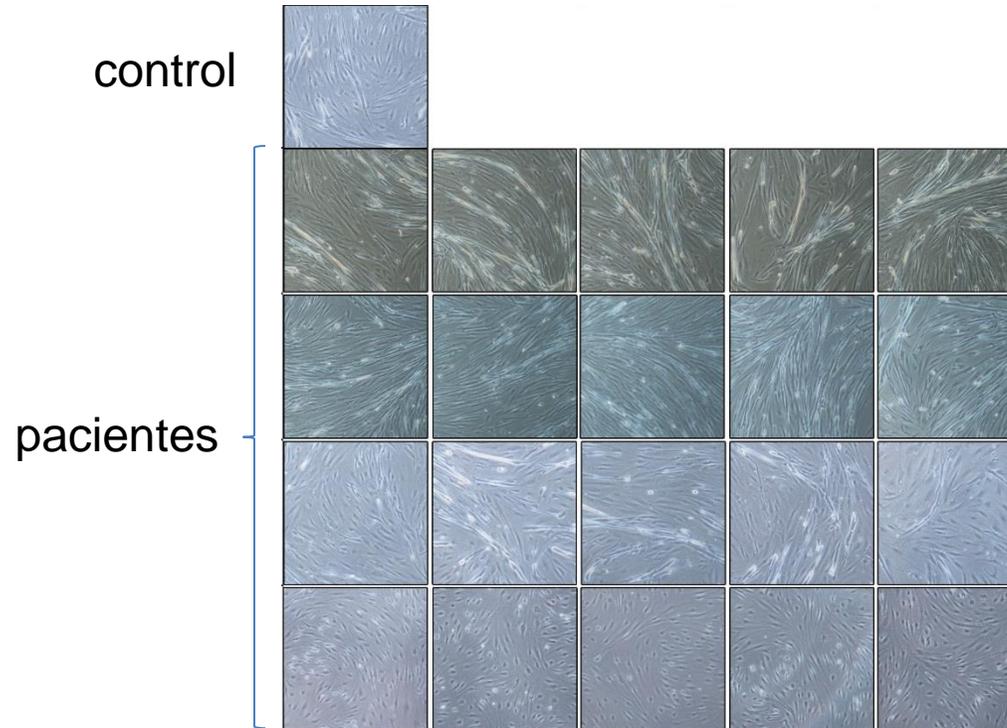


# Ratones DMSXL y mioblastos de pacientes



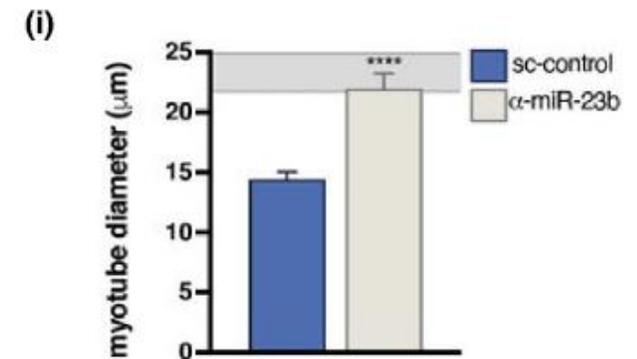
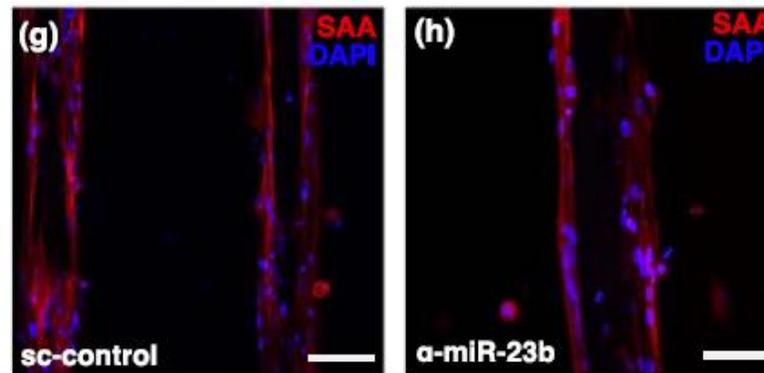
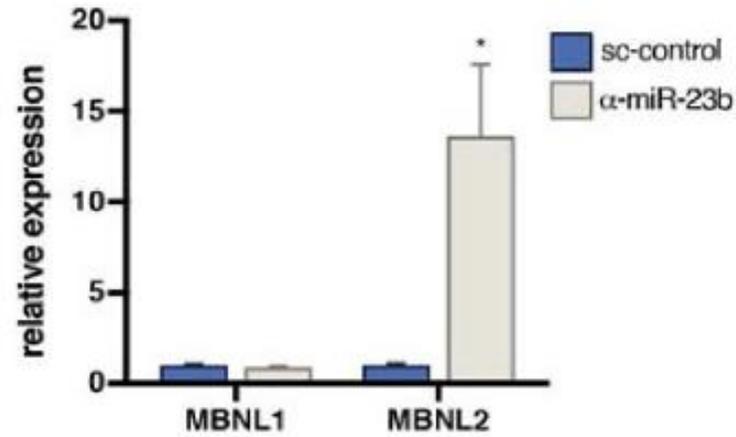
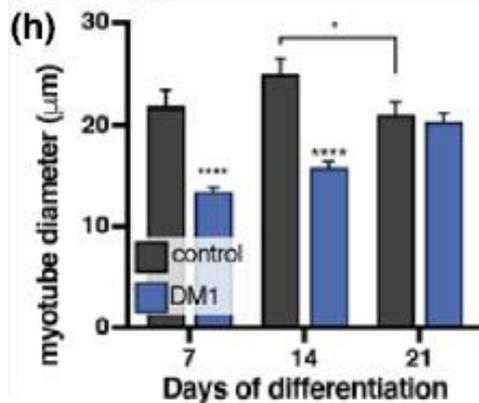
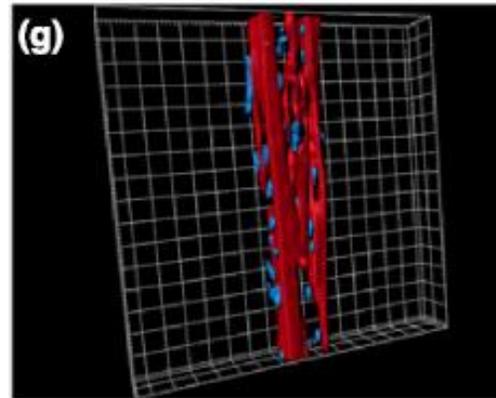
Control  
littermate

~1200/700



¿Cómo influye la constitución genética del paciente en la respuesta al fármaco?

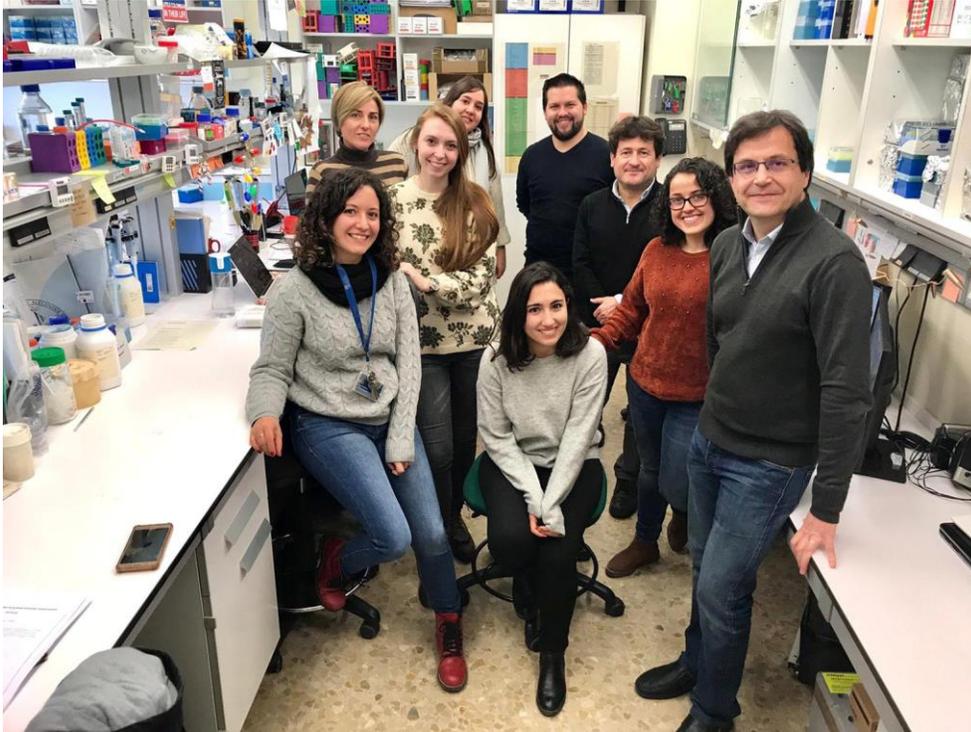
# Modelo de músculo humano DM1 *in vitro*



Bioengineered *in vitro* 3D model of myotonic dystrophy type 1 human skeletal muscle

Xiomara Fernández-Garibay<sup>1</sup> , María A Ortega<sup>1</sup>, Estefanía Cerro-Herreros<sup>2,3,4</sup>, Jordi Comelles<sup>1,5</sup>, Elena Martínez<sup>1,5,6</sup> , Rubén Artero<sup>2,3,4</sup>, Juan M Fernández-Costa<sup>1,\*</sup>  and Javier Ramón-Azcón<sup>1,7,\*</sup> 

Colaboración con el grupo del Dr. Javier Ramón (IBEC, Barcelona)



**Prof. Manuel Pérez Alonso**  
**Dr. Beatriz Llamusí (Arthex)**  
**Dr. Estefanía Cerro Herreros**  
**Irene González**  
**Nerea Moreno**  
**Sarah Overby (blockmiRs)**  
**Jorge Espinosa (bioinf.)**

**Colaboradores:**

**Dr. Juan J Vilchez** (Hospital la Fe, Valencia)  
**Dr. Adolfo López de Munain** (Hospital Donostia, San Sebastián)  
**Dr. Javier Ramón** (IBEC, Barcelona)  
**Dra. Gisela Nogales** (Institut Germans Trias i Pujol)

**SAF2015-64500-R.** Ministerio de Economía y Competitividad  
**PI17/00352.** Instituto de Salud Carlos III

**DTS.** Instituto de Salud Carlos III  
**Prometeo.** Generalidad Valenciana  
**Therapeutic Targeting of miRNAs.** La Caixa Banking Foundation

