

ANTISENSE RNA-THERAPEUTICS IN MYOTONIC DYSTROPHY

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Beatriz Llamusí Troisi

CENTRO: INCLIVA, Valencia

RESUMEN:

La distrofia miotónica (DM, prevalencia general de 1/8000) es una enfermedad multisistémica altamente discapacitante con síntomas que afectan al sistema nervioso, el corazón y la musculatura esquelética. En su forma más común, la aparición de los síntomas ocurre durante la adolescencia y las personas afectadas tienen una esperanza de vida significativamente más corta, de 48-55 años. La DM se origina a partir de una expansión de trinucleótidos CTG en la región 3'UTR del gen DMPK que, tras su transcripción, forma horquillas CUG que secuestran proteínas como las reguladoras del splicing alternativo, MBNL. La falta de MBNL causa errores en el splicing y poliadenilación de transcritos concretos, lo cual origina los síntomas de la enfermedad. Experimentos en modelos animales han confirmado que el aumento de la expresión endógena de MBNL podría ser terapéutico en los pacientes.

El grupo de investigación ha descubierto que la expresión de MBNL en condiciones normales está reprimida por ciertos microRNA y que la inhibición de estos microRNA por moléculas antisentido del tipo de antagomiR, puede ser terapéutica. Específicamente, la inyección subcutánea de antagomiRs en un modelo murino bien conocido de DM aumentó la proteína MBNL entre 2 y 4 veces en los músculos de las extremidades posteriores de los ratones. Este aumento fue acompañado por un rescate de los eventos de splicing dependientes de MBNL, una disminución en la miotonía y una mejoría histológica en estos músculos. Se ha protegido el potencial terapéutico de las moléculas antagomiR en el tratamiento de la DM con una patente y se plantea generar una spin-off para valorizar este activo y llevar estas moléculas al mercado.

El proyecto es altamente traslacional y la experiencia del grupo, los datos preliminares, la colaboración con investigadores internacionales líderes en DM y el interés de las compañías de biotecnología ofrecen garantías adicionales de éxito.

