

Nuevas estrategias terapéuticas en la Distrofia Miotónica tipo 1 basadas en los mecanismos moleculares del envejecimiento y del cáncer

Dr. Mikel García Puga

Premio Alberto Rábano 2021

Fundación Romanillos

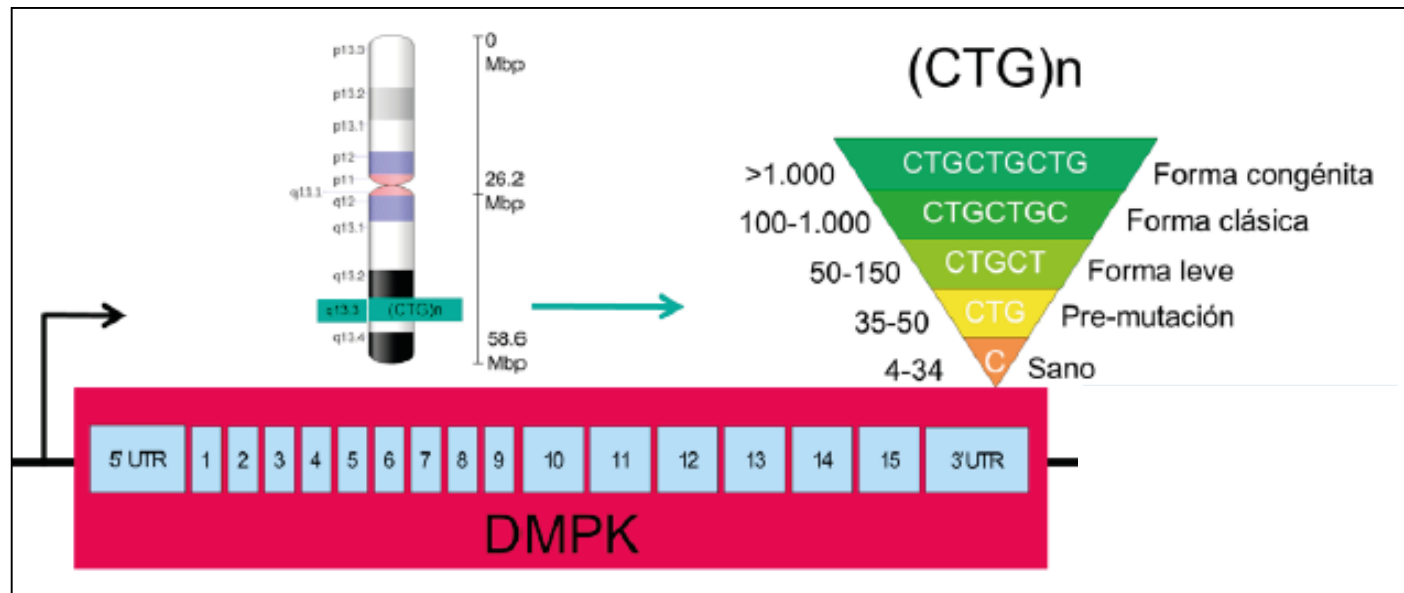
Madrid, 24-11-22

Distrofia Miotónica

- Enfermedad neuromuscular, de carácter **multisistémico, hereditario**, autosómico dominante
- Se distinguen dos tipos: **Distrofia Miotónica 1** y Distrofia Miotónica 2
- **Distrofia Miotónica 1 (DM1): Distrofia de Steinert:**
 - Distrofia adulta más común (12/100.000 habitantes)
 - Alta prevalencia en:
 - » Saguenay-Lac-St-Jean (Canadá, 189/100.000) (Mathieu et al., 1990)
 - » Guipúzcoa (26.5/100.000) (López de Munain et al., 1993)

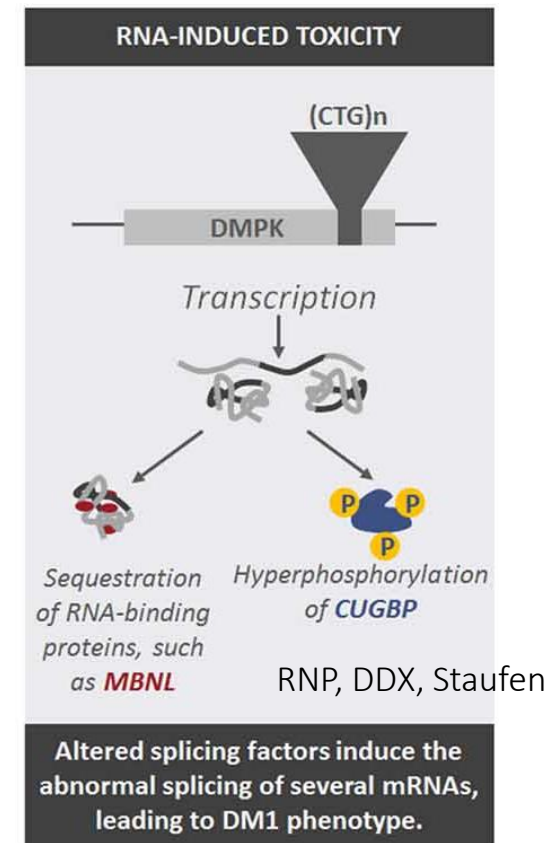
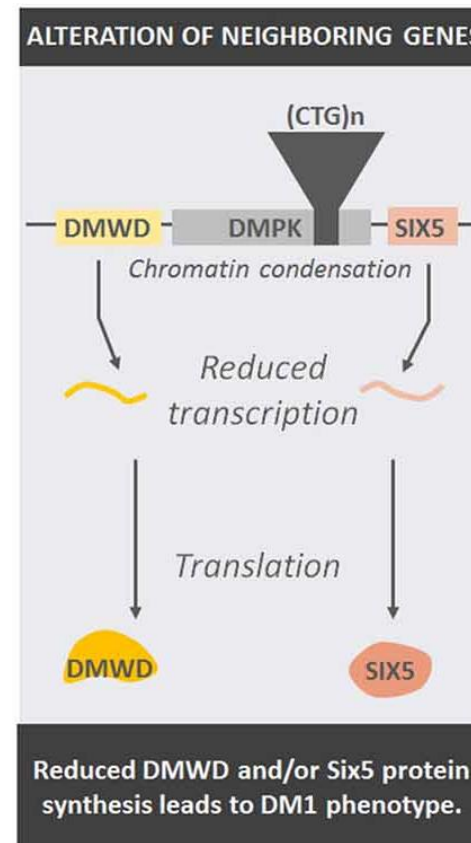
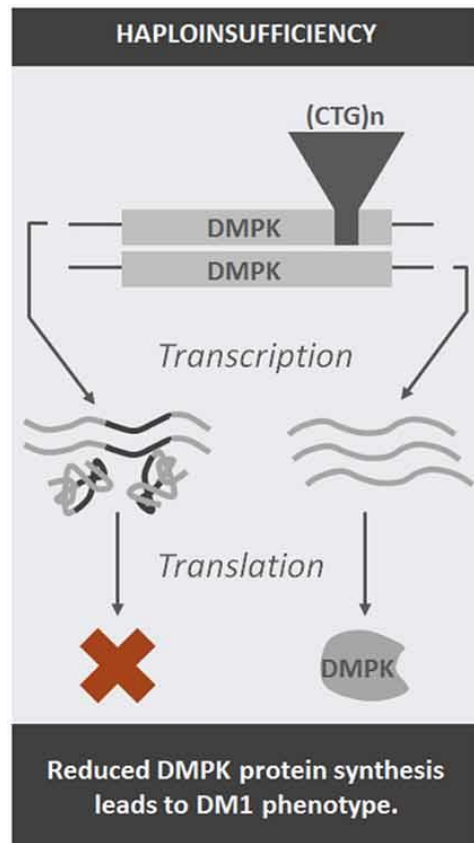
Causa genética

- Causa: expansión del **microsatélite (CTG)_n** en la región no traducida 3' del gen de la proteína quinasa de distrofia miotónica (DMPK)
- Se distinguen varias formas clínicas que difieren en: **longitud del triplete, gravedad y edad del diagnóstico** (Lannie and Pearson, 2019)
- Mosaicismo e incremento de la longitud con el tiempo



Mecanismo patogénico

1. Expresión reducida de DMPK
2. Alteración en la expresión de **genes adyacentes** (SIX5, DMWD)
3. Los agregados de secuencias con expansiones de CTG alteran el funcionamiento normal de factores de *splicing*, **acumulación de ARN tóxico**



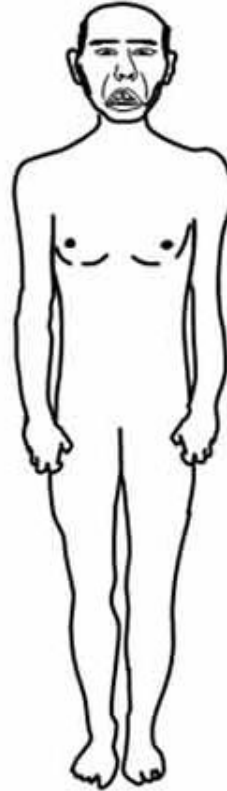
Tratamiento

- No tiene tratamiento etiológico → paliar los síntomas
- Investigaciones actuales se centran en mecanismos concretos:
 - Reducir la toxicidad provocada por la acumulación del ARN mutado: ASO
 - Revertir la funcionalidad de MBNL y CUGBP

Características clínicas

DISFUNCIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

- Debilidad de la musculatura distal
- Pérdida de fibras musculares tipo 1
- Miotonía
- Sarcopenia
- Fatiga



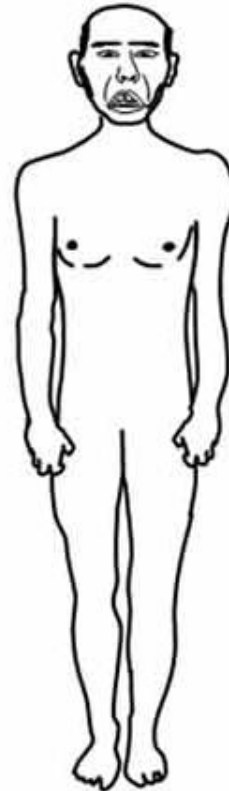
Características clínicas

DISFUNCIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

AFECTACIÓN RESPIRATORIA

AFECTACIÓN CARDIACA

AFECTACIÓN DEL SNC



SISTEMA DIGESTIVO

DISFUNCIÓN ENDOCRINA

DISFUNCIÓN GONADAL

ALTERACIONES OCULARES

Supervivencia reducida

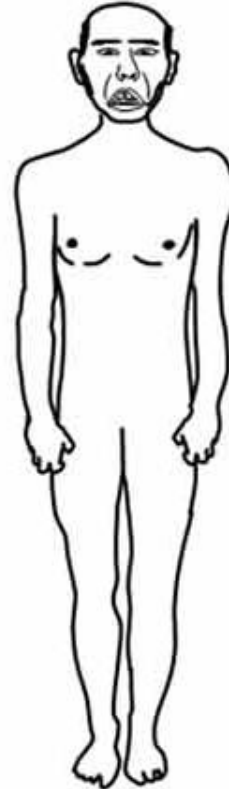
Características clínicas

DISFUNCIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

AFECTACIÓN RESPIRATORIA

AFECTACIÓN CARDIACA

AFECTACIÓN DEL SNC



SISTEMA DIGESTIVO

DISFUNCIÓN ENDOCRINA

DISFUNCIÓN GONADAL

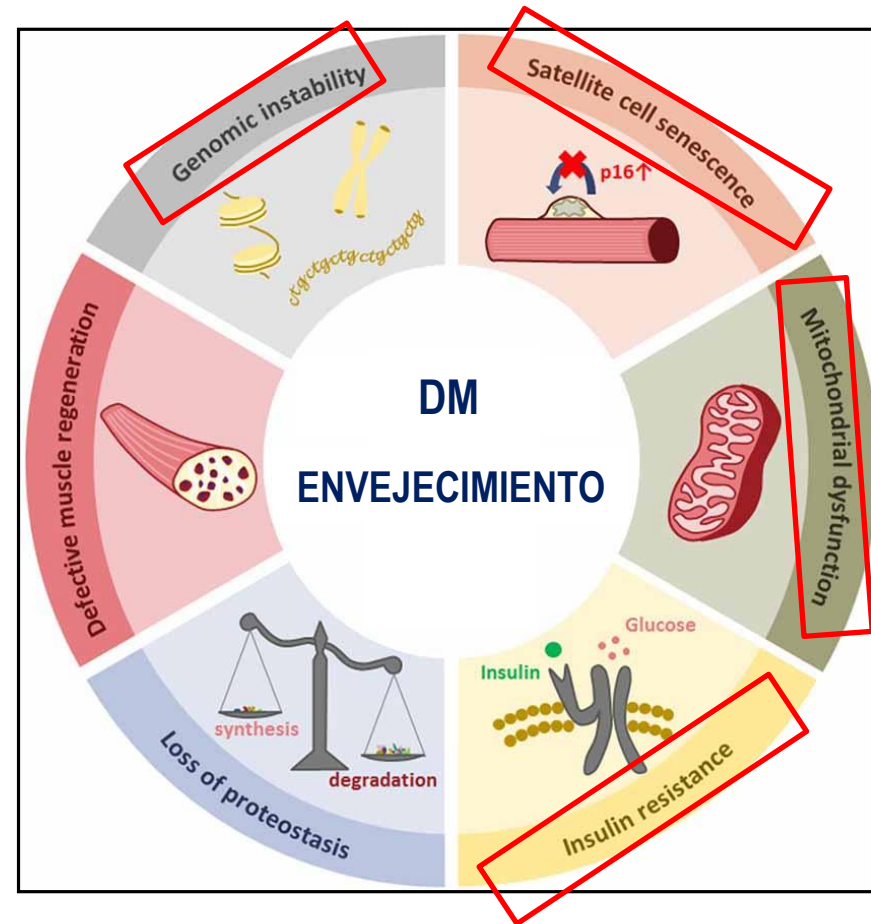
ALTERACIONES OCULARES

Estas características clínicas ocurren durante el envejecimiento fisiológico

Envejecimiento y DM1



Tomado de López-Otín C. et al., 2013



Tomado de Mateos-Aierdi AJ. et al., 2015

Hipótesis

Los pacientes con DM1 presentan un envejecimiento acelerado a nivel biológico y celular, lo que se traslada a la presencia de síntomas, síndromes y patologías asociadas al envejecimiento prematuro a nivel clínico

Las terapias con compuestos con potencial efecto antienvjecimiento supondrán un beneficio terapéutico sistémico para los pacientes con DM1

Objetivos

1. Determinar el riesgo a desarrollar cáncer y su patrón molecular asociado en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
2. Identificar los procesos moleculares implicados en el envejecimiento en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
 - I. Estudiar la longitud telomérica
 - II. Caracterizar las rutas de proliferación, división celular y senescencia
 - III. Caracterizar el metabolismo celular
3. Estudiar el impacto de nuevas estrategias terapéuticas frente a la DM1
 - I. Analizar el efecto de los compuestos senolíticos en la DM1
 - II. Analizar el efecto de la metformina en la DM1
 - III. Analizar el efecto de los compuestos ahulkenoides en la DM1

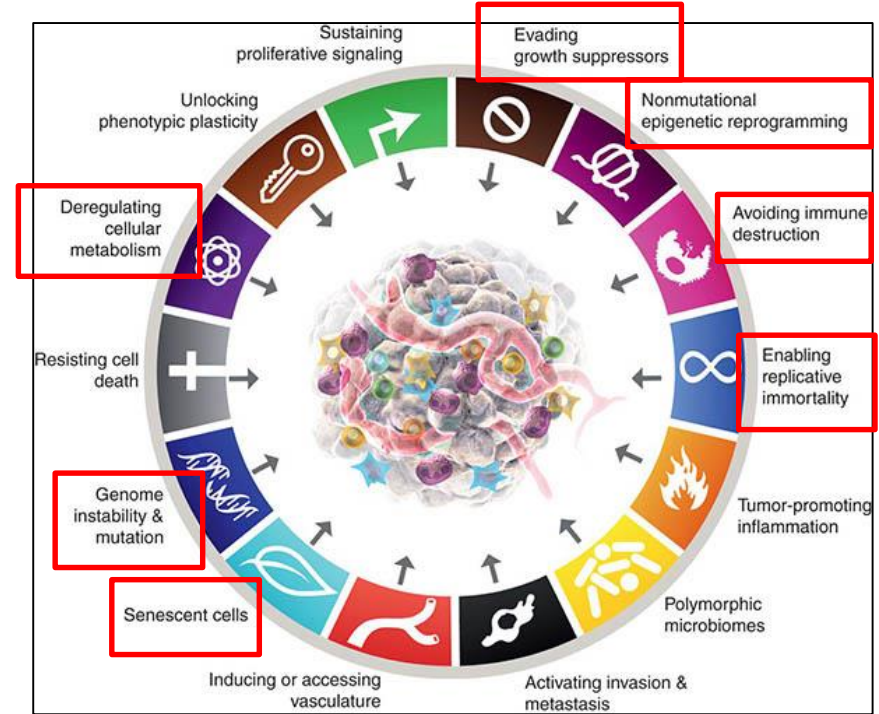
Objetivos

1. Determinar el riesgo a desarrollar cáncer y su patrón molecular asociado en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
2. Identificar los procesos moleculares implicados en el envejecimiento en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
 - I. Estudiar la longitud telomérica
 - II. Caracterizar las rutas de proliferación, división celular y senescencia
 - III. Caracterizar el metabolismo celular
3. Estudiar el impacto de nuevas estrategias terapéuticas frente a la DM1
 - I. Analizar el efecto de los compuestos senolíticos en la DM1
 - II. Analizar el efecto de la metformina en la DM1
 - III. Analizar el efecto de los compuestos ahulkenoides en la DM1

Envejecimiento y cáncer

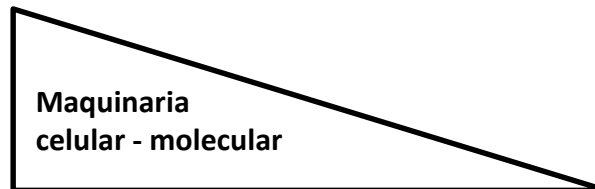


Tomado de López-Otín C. et al., 2013



Tomado de Hanahan, 2022

¿OPUESTOS?

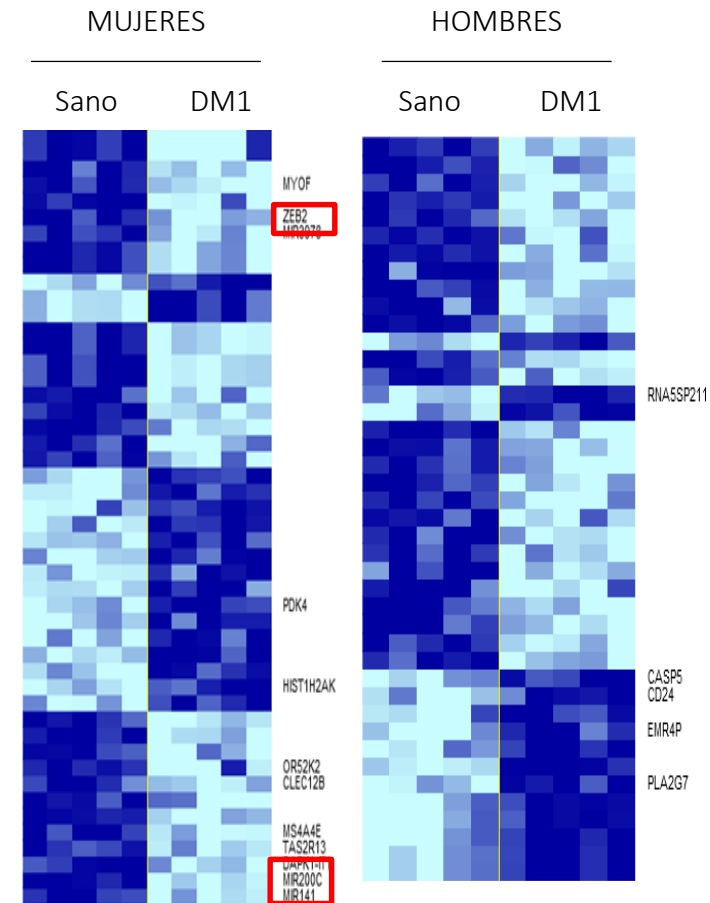


Cáncer

Envejecimiento

Los pacientes con DM1 poseen una mayor incidencia tumoral

Cancer	Age at diagnosis of cancer	O	E	SIR	95%CI
Women					
Ovary	48 (16-63)	3	0.36	8.33	1.72-24.31*
Endometrium	53 (38-59)	5	0.73	6.86	2.23-16.02*
Breast	57 (56-69)	3	2.88	1.04	0.21-3.04
Men					
Prostate	75 (73-77)	2	4.33	0.46	0.06-1.67
Testes	15	1	0.07	14.25	0.35-79.6
Both sexes					
Thyroid	51 (40-67)	7	0.30	23.33	9.38-48.08*
Brain	53 (30-56)	5	0.51	9.80	3.18-22.88*
Kidney	53.5 (40-67)	2	0.79	2.53	0.31-9.15
Non-H Lymphoma	65.5 (61-70)	2	0.70	2.86	0.35-10.32
Liver	69 (66-72)	2	0.79	2.54	0.31-9.15
Colorectum	59 (41-86)	9	4.36	2.06	0.94-3.92
Stomach	56.5 (55-58)	2	1.27	1.57	0.19-5.69
Lung	59.5 (47-73)	4	3.40	1.18	0.32-3.01
Leukemia	57	1	0.26	3.80	0.09-21.43
Head & Neck	43	1	1.07	0.94	0.02-5.21
Melanoma	34	1	0.58	1.72	0.04-9.61
Urinary bladder	64	1	1.56	0.64	0.02-3.57

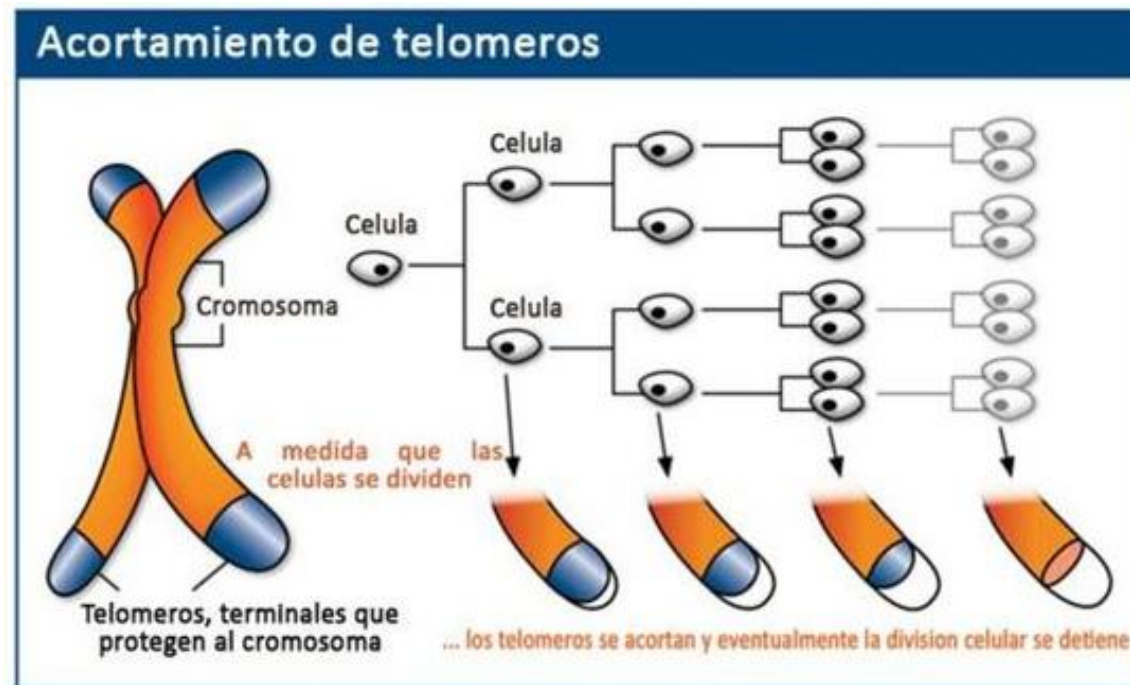


Objetivos

1. Determinar el riesgo a desarrollar cáncer y su patrón molecular asociado en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
2. Identificar los procesos moleculares implicados en el envejecimiento en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
 - I. Estudiar la longitud telomérica
 - II. Caracterizar las rutas de proliferación, división celular y senescencia
 - III. Caracterizar el metabolismo celular
3. Estudiar el impacto de nuevas estrategias terapéuticas frente a la DM1
 - I. Analizar el efecto de los compuestos senolíticos en la DM1
 - II. Analizar el efecto de la metformina en la DM1
 - III. Analizar el efecto de los compuestos ahulkenoides en la DM1

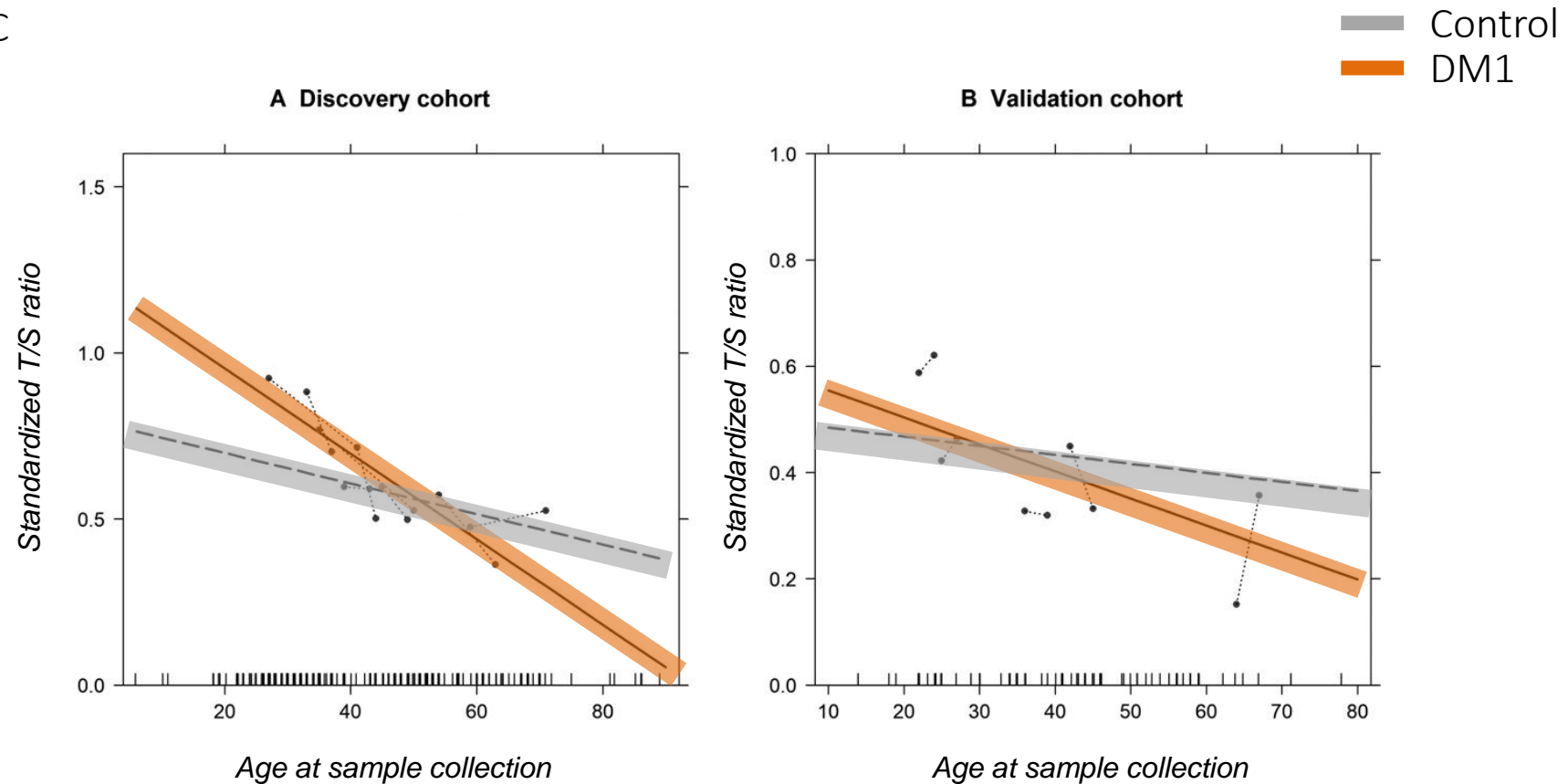
Los telómeros durante el envejecimiento

- Los telómeros son secuencias de ADN repetitivas cuya función es proteger la integridad del ADN en cada proceso de réplica
- Con el envejecimiento se ha descrito un acortamiento **en los telómeros**



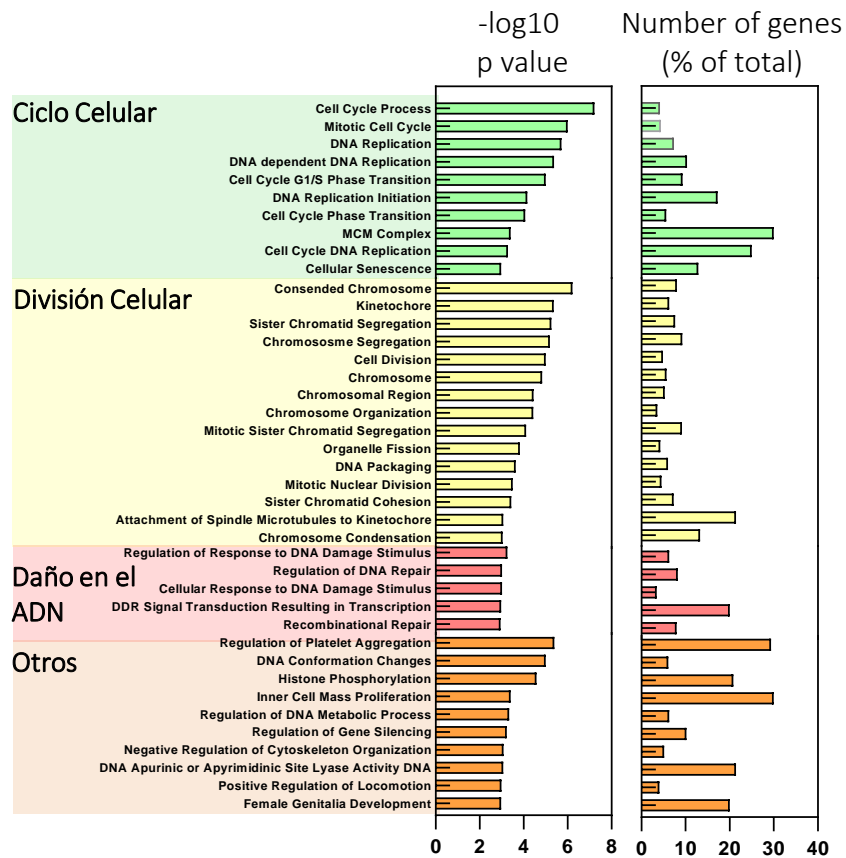
Pacientes con DM1 presentan un acortamiento telomérico exacerbado

PBMC

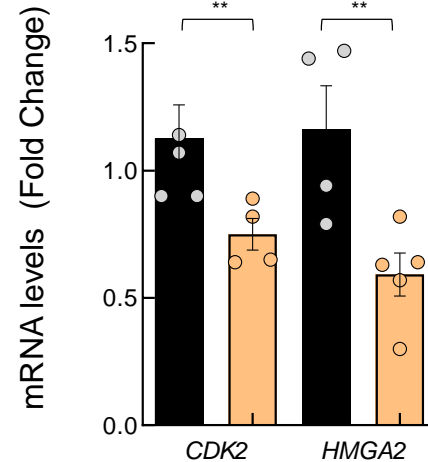


Los fibroblastos DM1 poseen un perfil transcriptómico diferencial

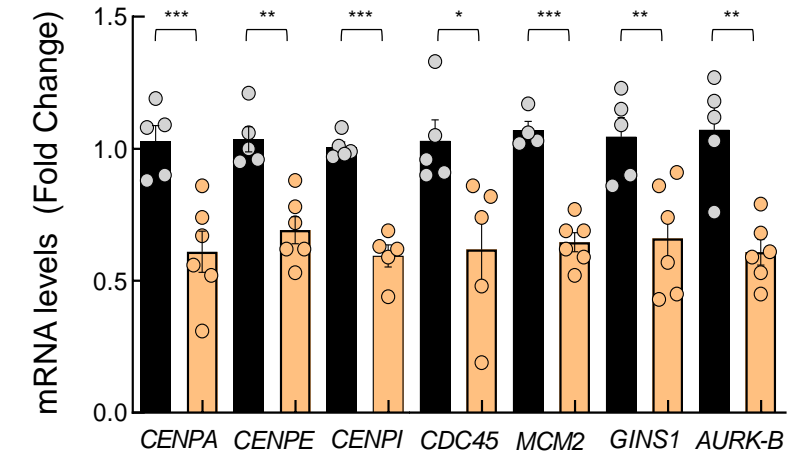
Expresión reducida



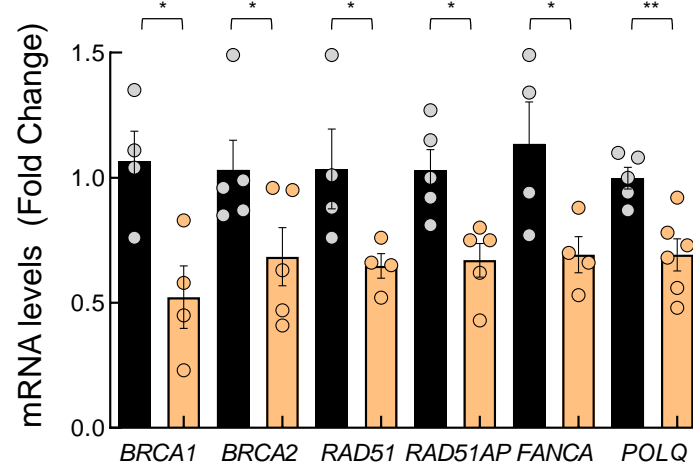
Ciclo Celular



División Celular

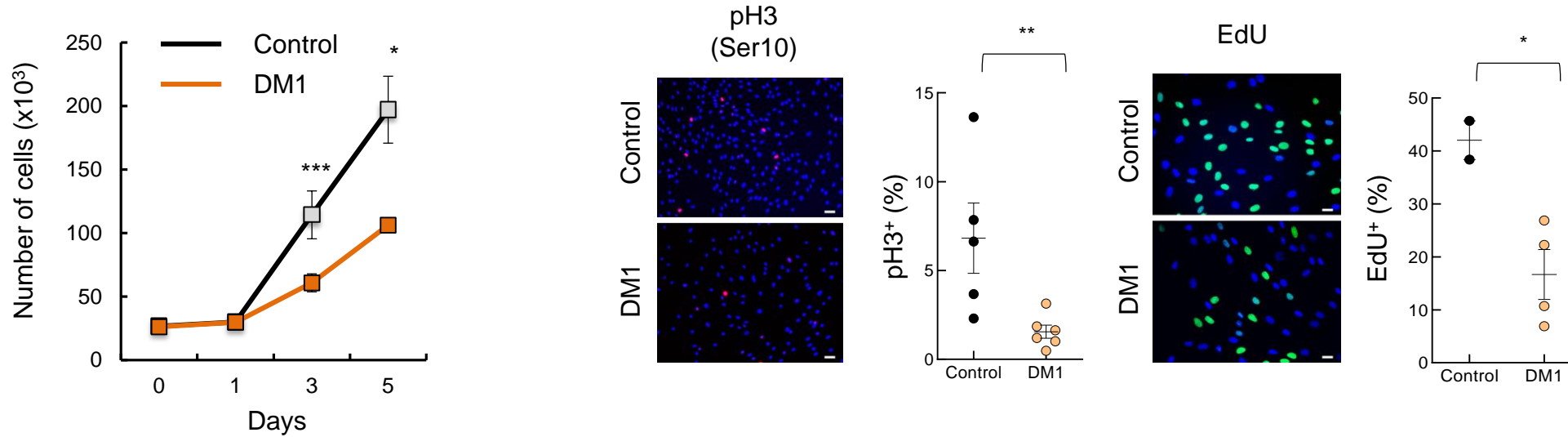


Daño en el ADN



Mioblastos
Músculo TA DMSXL
PBMCs

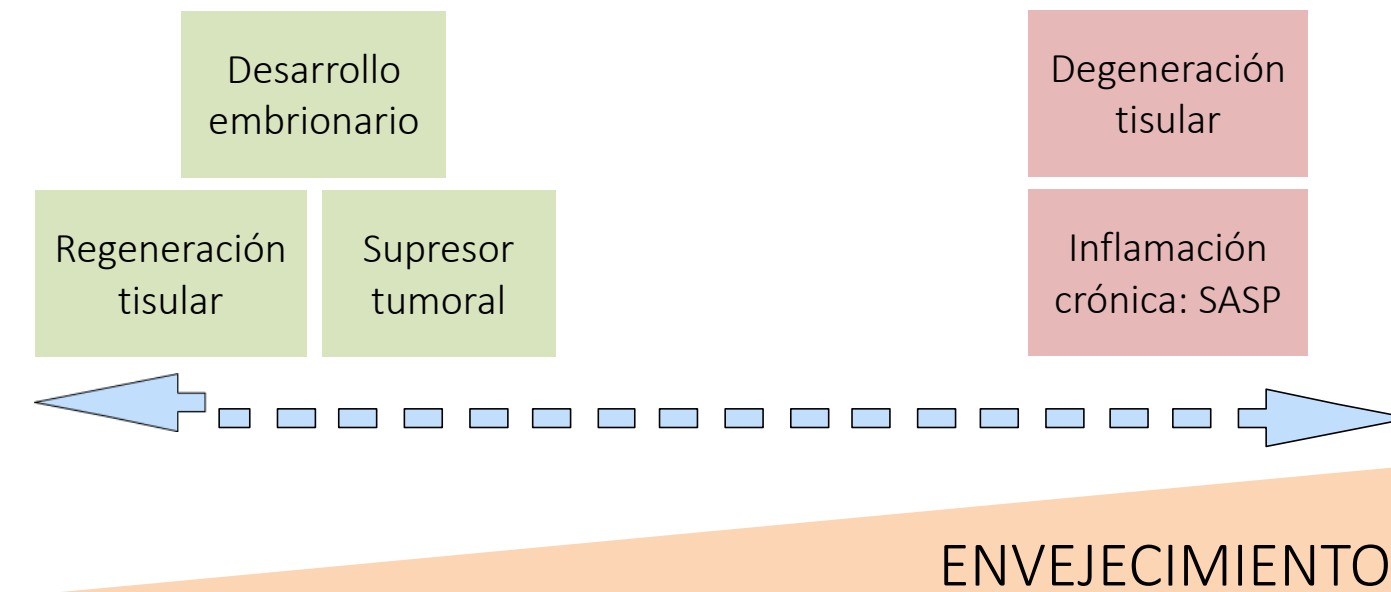
Diferentes modelos de DM1 presentan una proliferación reducida



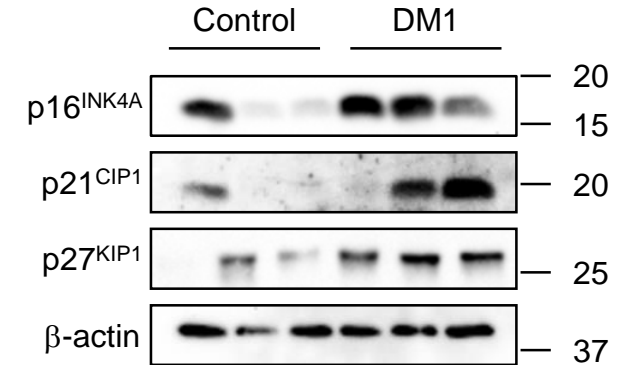
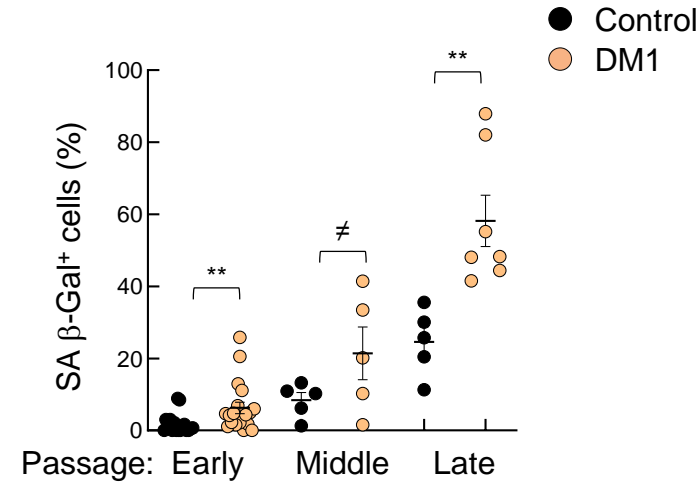
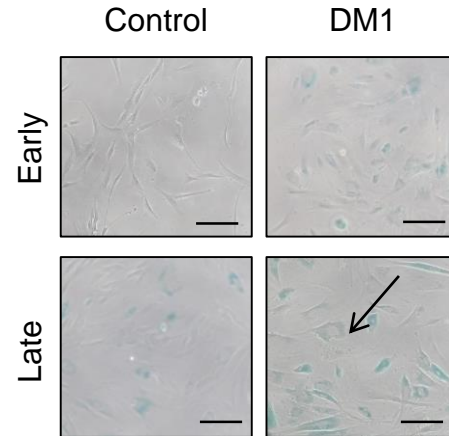
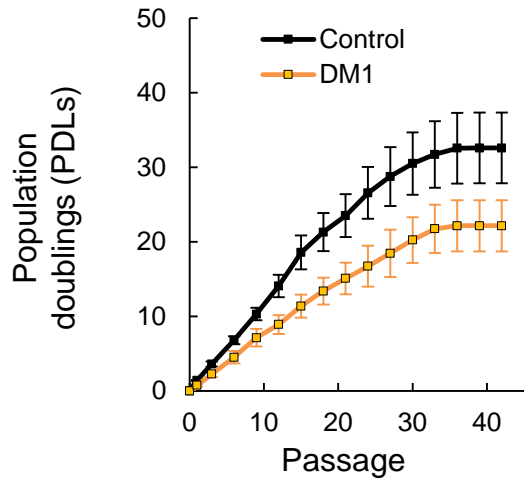
Disminución de mecanismos moleculares clave en el envejecimiento

La senescencia celular

- La senescencia celular es un proceso biológico que provoca la **incapacidad de las células para proliferar** aunque estas siguen siendo metabólicamente activas
- Es un proceso conservado evolutivamente que juega un papel fundamental en la **regeneración tisular, el cáncer y en el envejecimiento**



Entrada prematura en senescencia de fibroblastos DM1

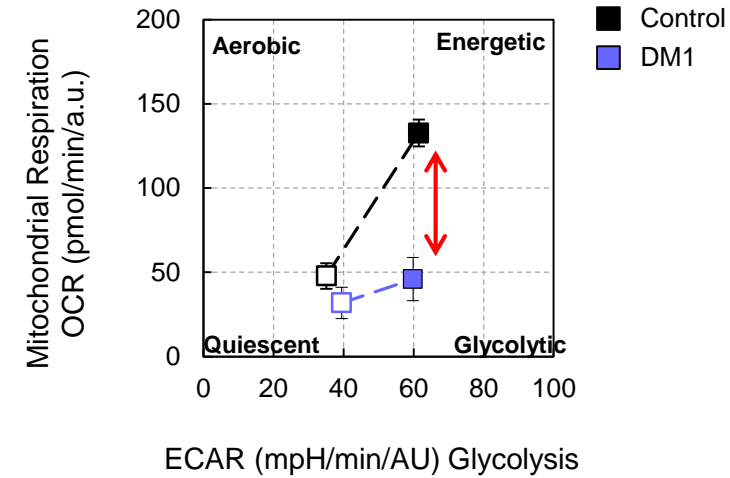
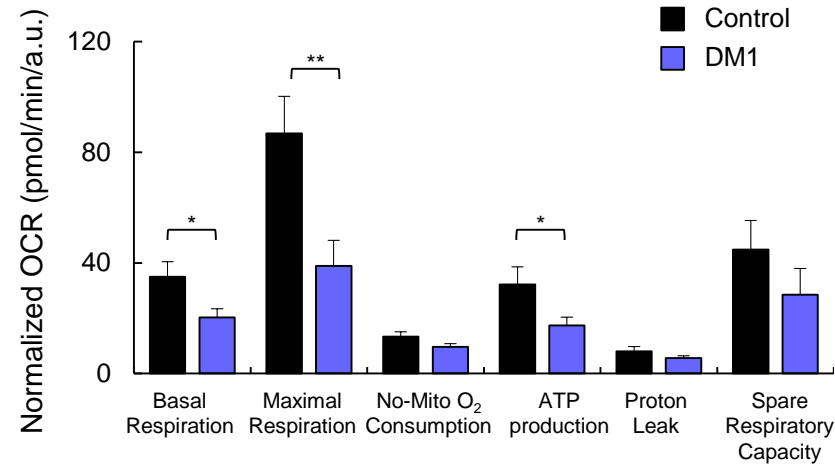
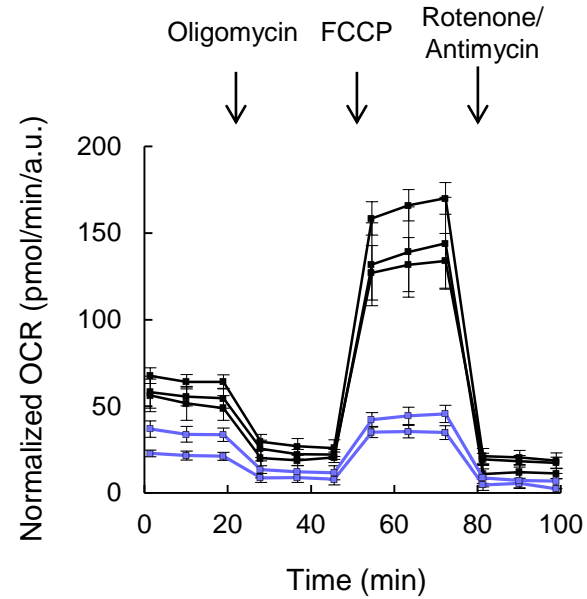


Mioblastos
Músculo TA DMSXL
PBMCs

El metabolismo mitocondrial

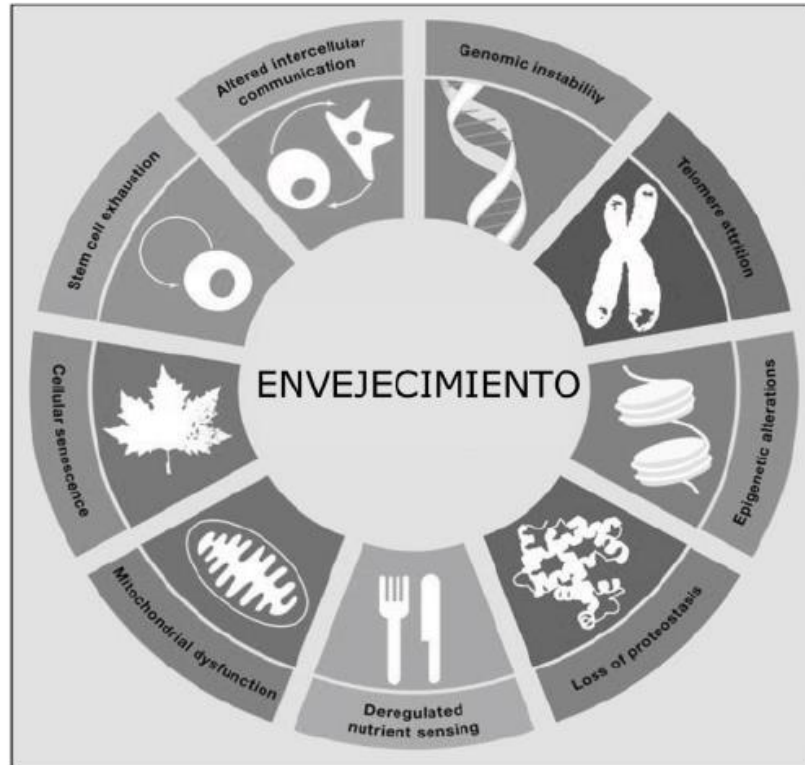
- Metabolismo mitocondrial:
 - Declive de la respiración mitocondrial
 - Incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS)
- El mantenimiento de una mitocondria sana es crucial para la conservación de la **homeostasis tisular durante el envejecimiento**

Disminución del metabolismo mitocondrial en fibroblastos DM1

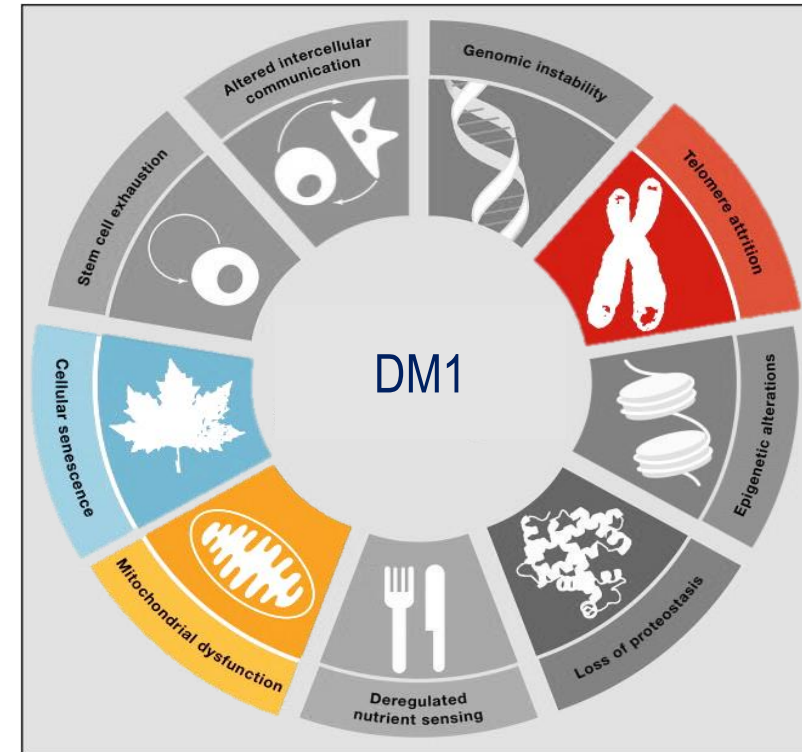


Funcionalidad mitocondrial reducida

ALTERACIONES EN EL ENVEJECIMIENTO



ALTERACIONES EN LA DISTROFIA MIOTÓNICA 1

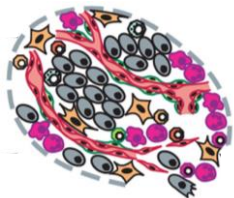


Cáncer

ACORTAMIENTO
TELOMÉRICO

SENESCENCIA
CELULAR

DISFUNCIÓN
MITOCONDRIAL



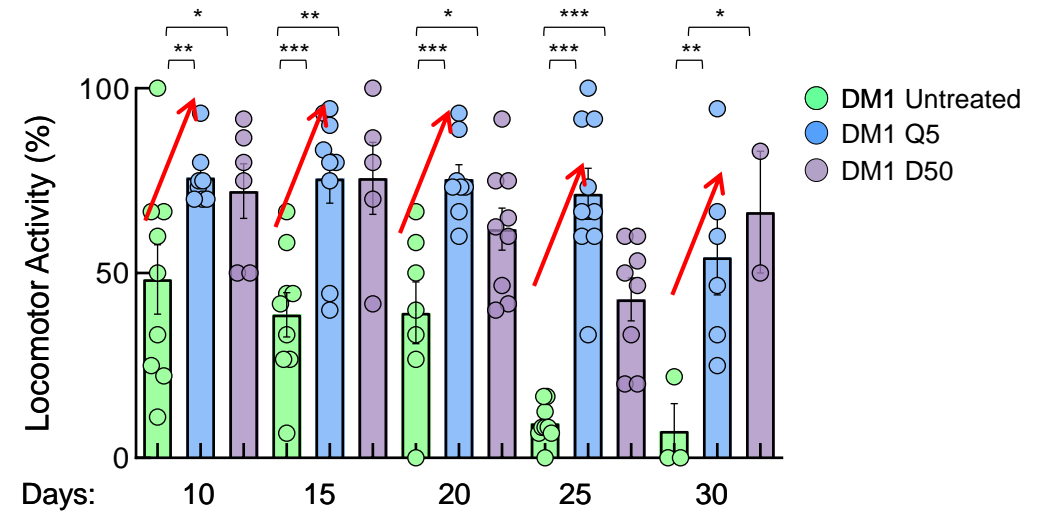
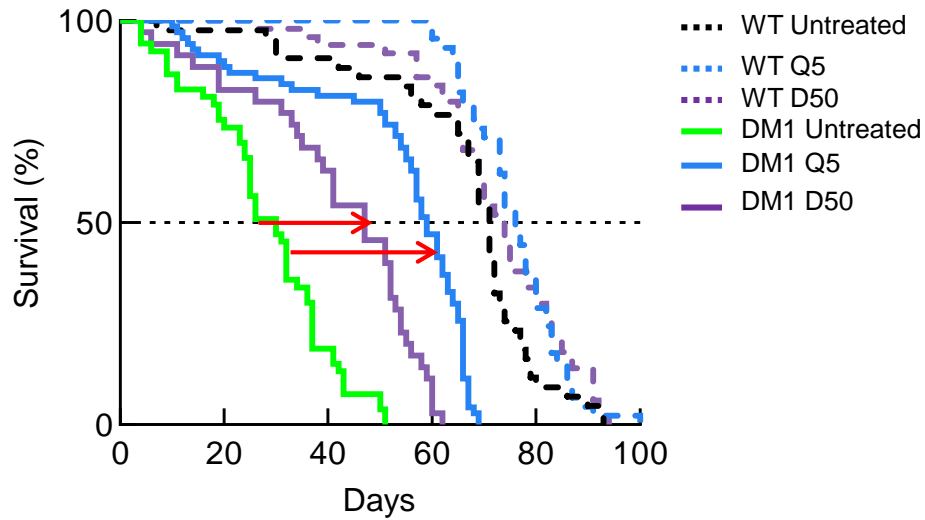
Objetivos

1. Determinar el riesgo a desarrollar cáncer y su patrón molecular asociado en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
2. Identificar los procesos moleculares implicados en el envejecimiento en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa
 - I. Estudiar la longitud telomérica
 - II. Caracterizar las rutas de proliferación, división celular y senescencia
 - III. Caracterizar el metabolismo celular
3. Estudiar el impacto de nuevas estrategias terapéuticas frente a la DM1
 - I. Analizar el efecto de los compuestos senolíticos en la DM1
 - II. Analizar el efecto de la metformina en la DM1
 - III. Analizar el efecto de los compuestos ahulkenoides en la DM1

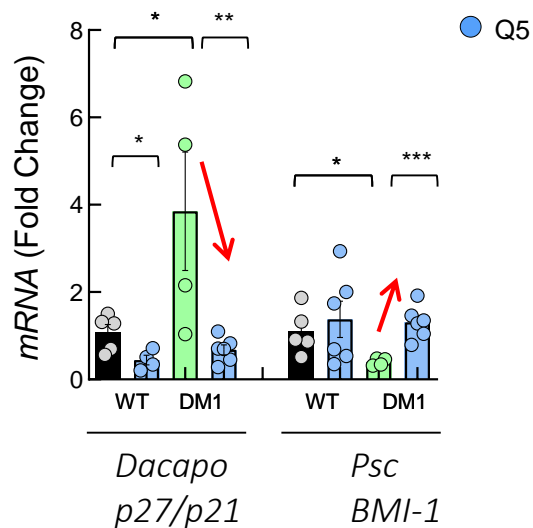
Compuestos senolíticos

- Compuestos capaces de **eliminar selectivamente las células senescentes**
- Quercetina y Dasatinib aumentan la supervivencia en modelos animales (Xu et al., 2018) y reducen el número de células senescentes en humanos (Hickson et al., 2019; Justice et al., 2019)

Quercetina y Dasatinib revierten funcional y molecularmente las alteraciones *in vivo*



Tórax

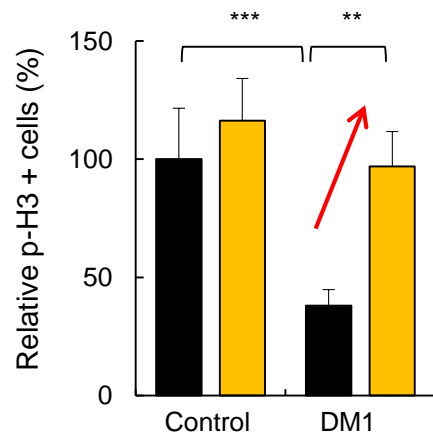
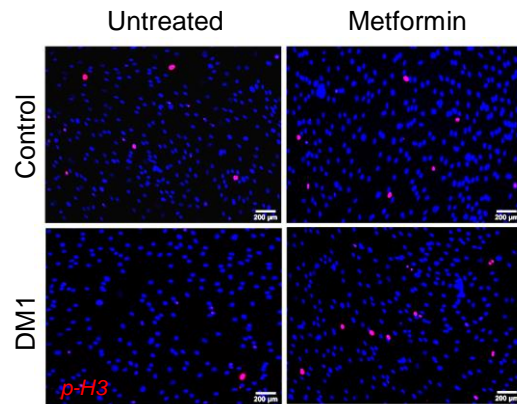


Los compuestos senolíticos constituyen una nueva estrategia terapéutica en DM1

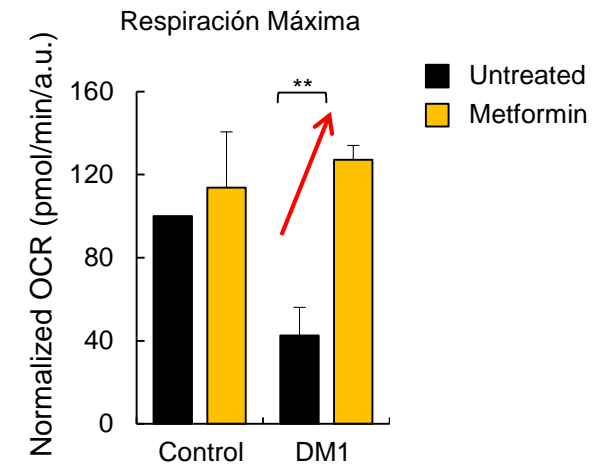
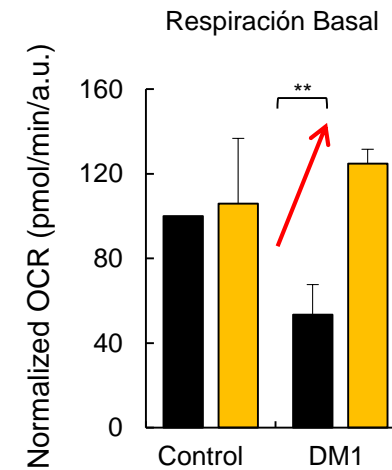
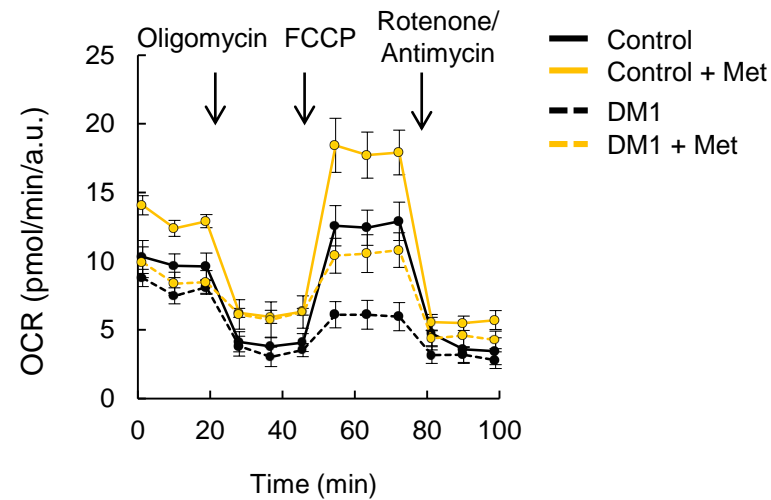
Metformina

- Fármaco utilizado para tratar la diabetes *mellitus*
- Potencial efecto anti envejecimiento: incrementa la longevidad en modelos animales (Barzilai et al., 2016)
- Potencial efecto anti tumoral: inhibidor de mTOR (Pernicova et al., 2014)

La metformina rescata la proliferación en fibroblastos DM1



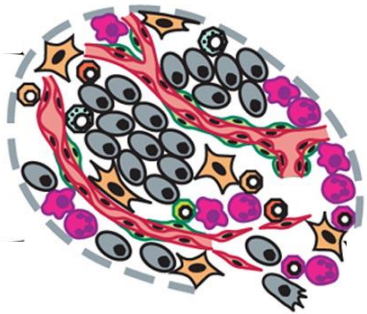
■ Untreated
■ Metformin



Identificamos un nuevo mecanismo de acción de la metformina que refuerza su uso terapéutico en DM1

Conclusiones

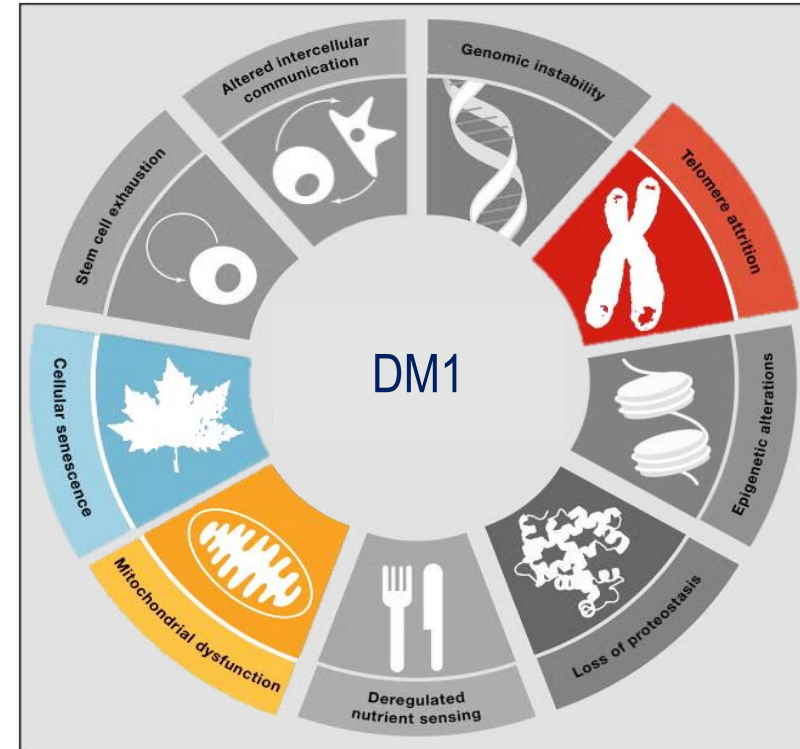
Cáncer



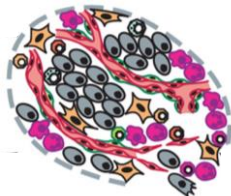
ALTERACIONES EN EL ENVEJECIMIENTO



ALTERACIONES EN LA DISTROFIA MIOTÓNICA 1



Cáncer



ACORTAMIENTO
TELOMÉRICO

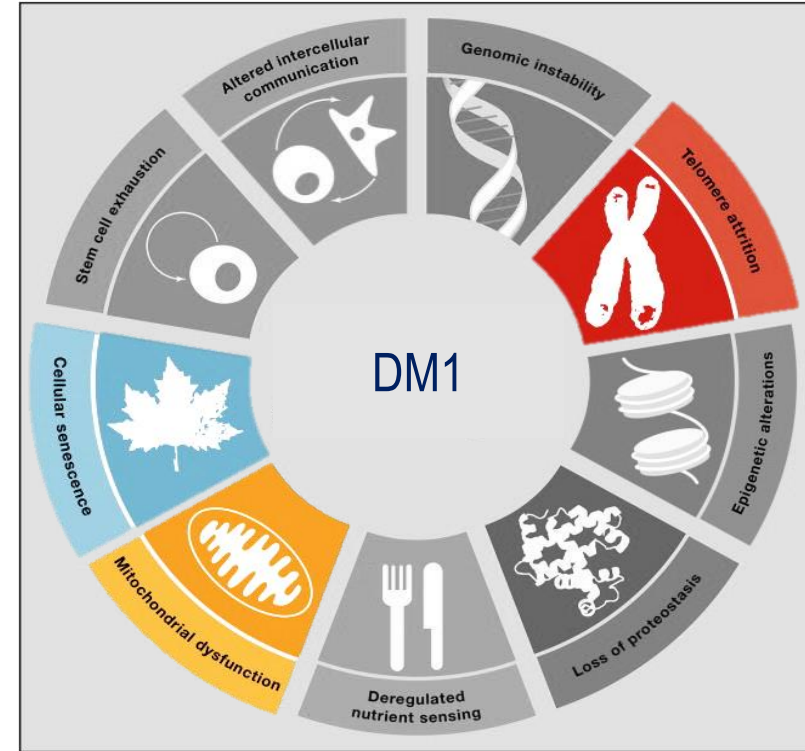
SENESCENCIA
CELULAR

DISFUNCIÓN
MITOCONDRIAL

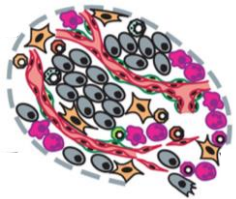
ALTERACIONES EN EL ENVEJECIMIENTO



ALTERACIONES EN LA DISTROFIA MIOTÓNICA 1



Cáncer

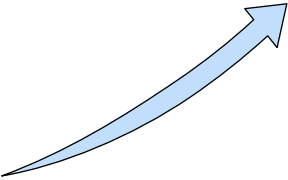


ACORTAMIENTO
TELOMÉRICO

SENESCENCIA
CELULAR

DISFUNCIÓN
MITOCONDRIAL

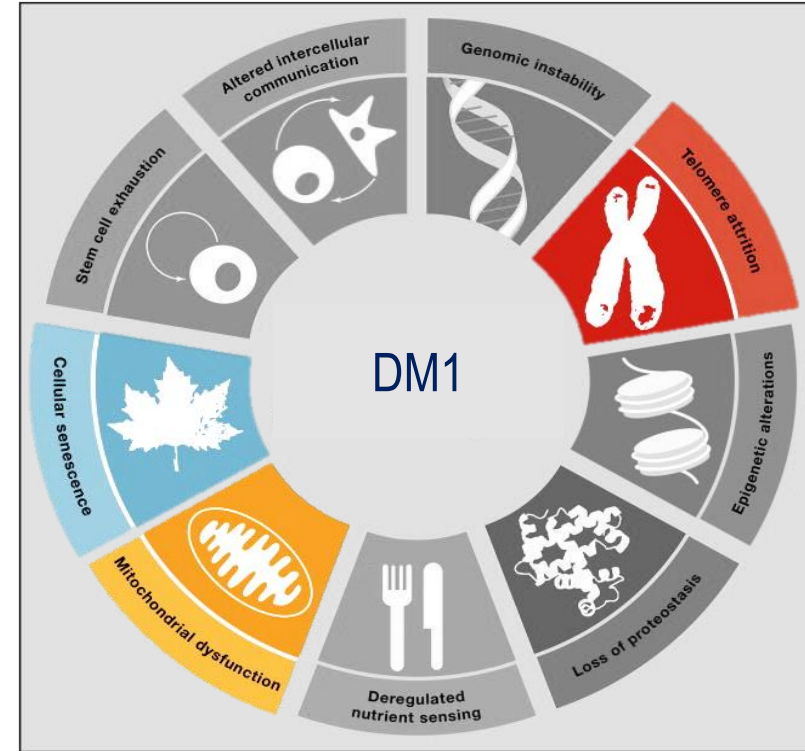
Senolíticos



ALTERACIONES EN EL ENVEJECIMIENTO



ALTERACIONES EN LA DISTROFIA MIOTÓNICA 1



Cáncer

ACORTAMIENTO
TELOMÉRICO

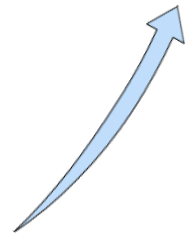
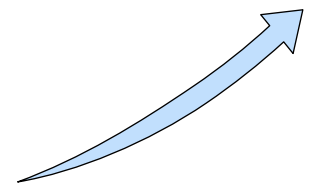
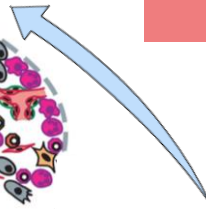
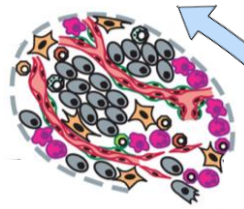
SENESCENCIA
CELULAR

DISFUNCIÓN
MITOCONDRIAL

Metformina

Senolíticos

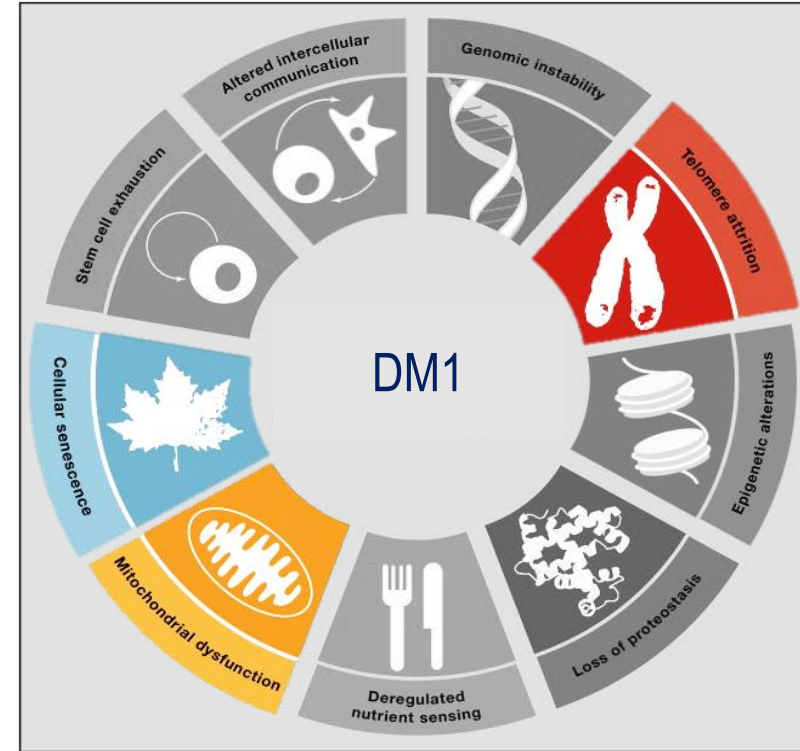
Metformina



ALTERACIONES EN EL ENVEJECIMIENTO



ALTERACIONES EN LA DISTROFIA MIOTÓNICA 1



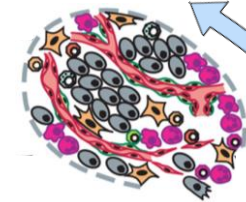
AHK

Cáncer

ACORTAMIENTO
TELOMÉRICO

SENESCENCIA
CELULAR

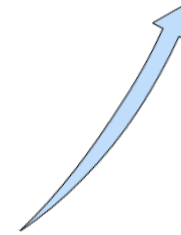
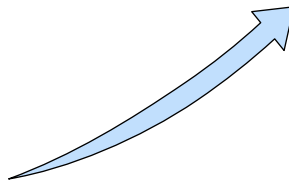
DISFUNCIÓN
MITOCONDRIAL



Metformina

Senolíticos

Metformina

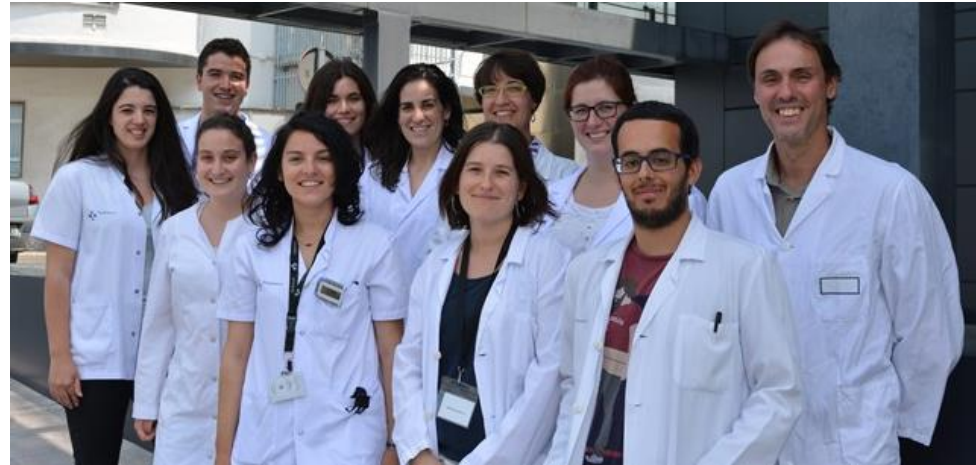


Muchas gracias por su atención

Grupo de Adolfo López de Munain



Grupo de Ander Matheu



Colaboradores

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA



National Institutes
of Health



Instituto
de Salud
Carlos III



DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

