

## Resumen

La distrofia miotónica (DM) es un desorden neuromuscular multisistémico transmitido con herencia autosómica dominante, del que se distinguen dos tipos en base a su diferente origen molecular. La DM1 está causada por la expansión del trinucleótido CTG en la región 3' no traducida del gen DMPK localizado en el cromosoma 9, y la DM2 está causada por la expansión del tretranucleótido CCTG en el gen CNBP localizado en el cromosoma 3. En términos generales, aunque ambas distrofias presentan un catálogo de síntomas y signos superponibles, la DM1 presenta un fenotipo más grave que la DM2. Además, en la DM1 el tamaño de la expansión CTG se asocia con la gravedad de la enfermedad, de manera que un individuo sano posee hasta 35-50 repeticiones, mientras que los individuos gravemente afectados presentan entre 100 y 3.000 repeticiones CTG. A pesar de que la DM1 es una enfermedad neuromuscular rara, en la región de Guipúzcoa la prevalencia es superior a 26 casos cada 100.000 habitantes.

Desde un punto de vista clínico, los pacientes con DM1 experimentan un proceso degenerativo multisistémico que cursa con atrofia y debilidad muscular, miotonía, cardiomiopatía, cataratas, alopecia, síndrome metabólico con resistencia a la insulina, mayor riesgo a desarrollar neoplasias y una afectación del sistema nervioso central, entre otros. Todo ello conlleva una reducción en su esperanza de vida y una importante pérdida en su calidad de vida. Desafortunadamente, a día de hoy, no existe ningún tratamiento eficaz contra la DM1.

La mayoría de estas manifestaciones clínicas se podrían considerar manifestaciones de un envejecimiento fisiológico precoz, por lo que las alteraciones presentes en el envejecimiento podrían estar jugando un papel importante en el desarrollo de la DM1. En este contexto, los objetivos de esta tesis son el análisis de los procesos moleculares propios del envejecimiento celular en los pacientes con DM1, el estudio del riesgo a desarrollar cáncer en la cohorte de pacientes con DM1 de Guipúzcoa y el testado de diferentes compuestos con función anti envejecimiento como posible nueva estrategia terapéutica frente a la DM1.

En esta tesis describimos, mediante un análisis transcriptómico en fibroblastos primarios derivados de pacientes con DM1, que los procesos de regulación del ciclo celular, de división celular y de respuesta al daño en el ADN están disminuidos en fibroblastos, además de en células sanguíneas de PBMC de dichos pacientes, y que estas alteraciones serían un requisito necesario para el desarrollo de una senescencia prematura, donde la vía de BMI1 – p16INK4a ejerce un papel importante. Por otra parte, demostramos una disminución en el metabolismo y actividad mitocondrial en los fibroblastos derivados de pacientes con DM1. Adicionalmente, estos resultados han sido validados en muestras sanguíneas confirmando que las alteraciones en procesos clave que ocurren durante el envejecimiento fisiológico se dan de una manera prematura y exacerbada en la DM1.

En línea con esta idea, observamos, mediante un estudio longitudinal, que las PBMC derivadas de pacientes con DM1 sufren un acortamiento telomérico más acentuado que las de los controles con el paso del tiempo. Dado que el cáncer y el envejecimiento están estrechamente relacionados, la alteración de estos mismos procesos moleculares podría explicar la observación clínica de que los pacientes con DM1 presentan un mayor riesgo para desarrollar neoplasias, siendo este riesgo mayor en mujeres que en hombres en la cohorte de pacientes establecida en el Hospital Universitario Donostia.

En resumen, los pacientes con DM1 presentan una alteración en la regulación de la proliferación celular, en la respuesta al daño en el ADN, en el desarrollo de una senescencia prematura y en el metabolismo mitocondrial, junto con un acortamiento telomérico exacerbado, todos ellos procesos moleculares y patologías vinculadas al envejecimiento y al riesgo oncogénico, lo que refuerzan la hipótesis de considerar a la DM1 como una enfermedad caracterizada por un envejecimiento prematuro de los sistemas biológicos.

Por último, esta tesis ha querido investigar de manera preclínica el potencial efecto terapéutico tanto de compuestos nuevos y de fármacos reposicionados como terapias antienvjecimiento. Se han testado los compuestos senolíticos (quercetina, dasatinib y navitoclax) y la metformina, así como una nueva serie de compuestos de desarrollo propio, denominados ahulkenoides (AHK). Todas estas estrategias tuvieron un efecto beneficioso muy potente en cultivos celulares in vitro y también in vivo en el modelo de DM1 en *Drosophila melanogaster*.

En definitiva, en esta tesis aportamos datos experimentales robustos que avalan que los pacientes con DM1 poseen alteraciones en varios procesos clave del envejecimiento fisiológico y que dichas alteraciones se pueden revertir mediante distintas aproximaciones antienvjecimiento, constituyendo éstas una nueva aproximación terapéutica para los pacientes con DM1.