

Genética molecular de la distrofia miotónica

Alteraciones sistémicas en la distrofia miotónica

SISTEMA

ALTERACIONES PATOLÓGICAS

Músculo
esquelético

Miotonía, debilidad muscular

Músculo liso

Esófago, colon

Corazón

Defectos de la conducción, arritmias
atriales

Cerebro

Retraso mental leve

Endocrino

Atrofia tubular testicular, diabetes leve

Ojos

Catarata, degeneración retina, hipotonía

Piel

Calvicie prematura



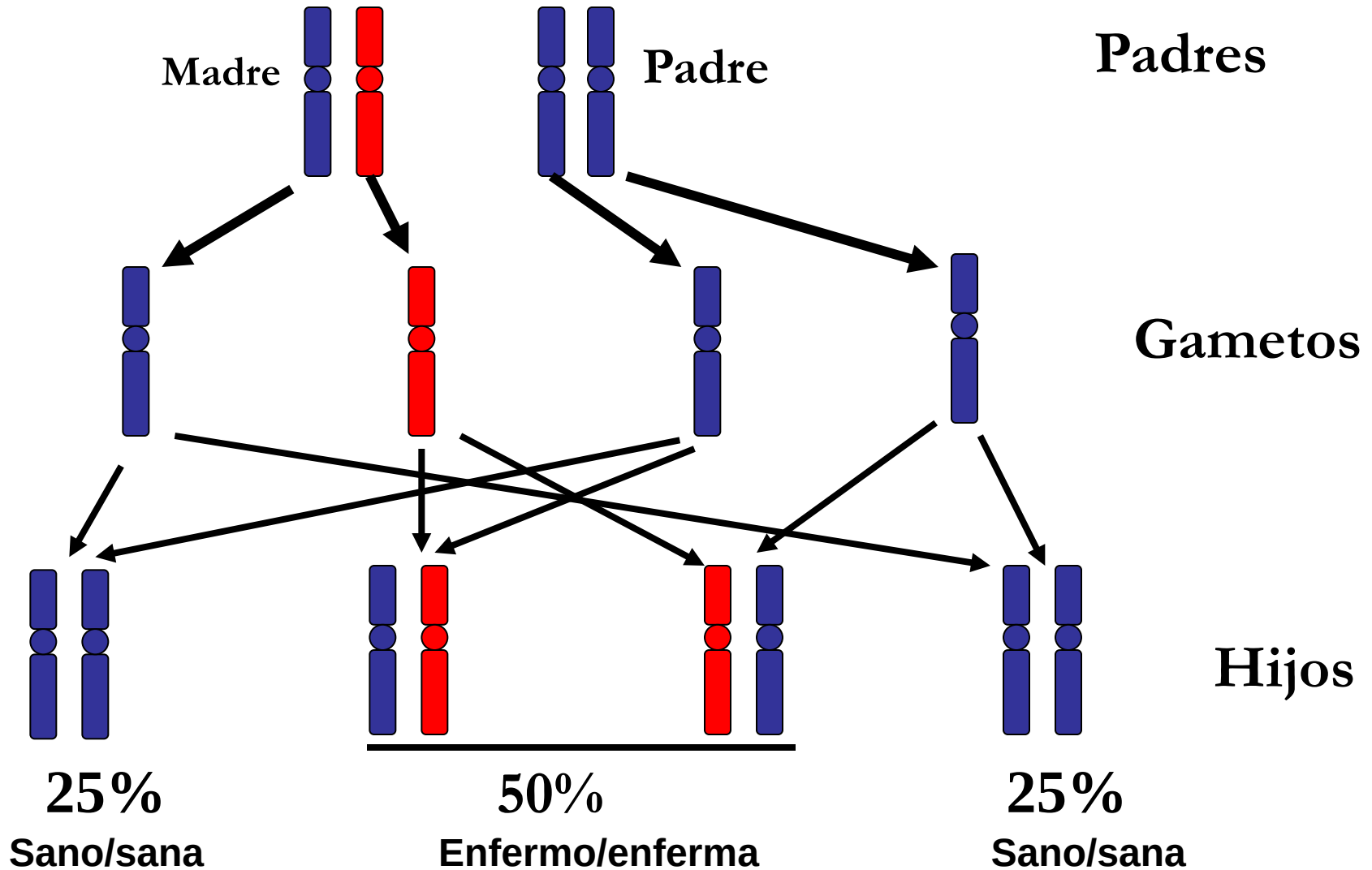




Distrofia miotónica: Herencia mendeliana autosómica dominante

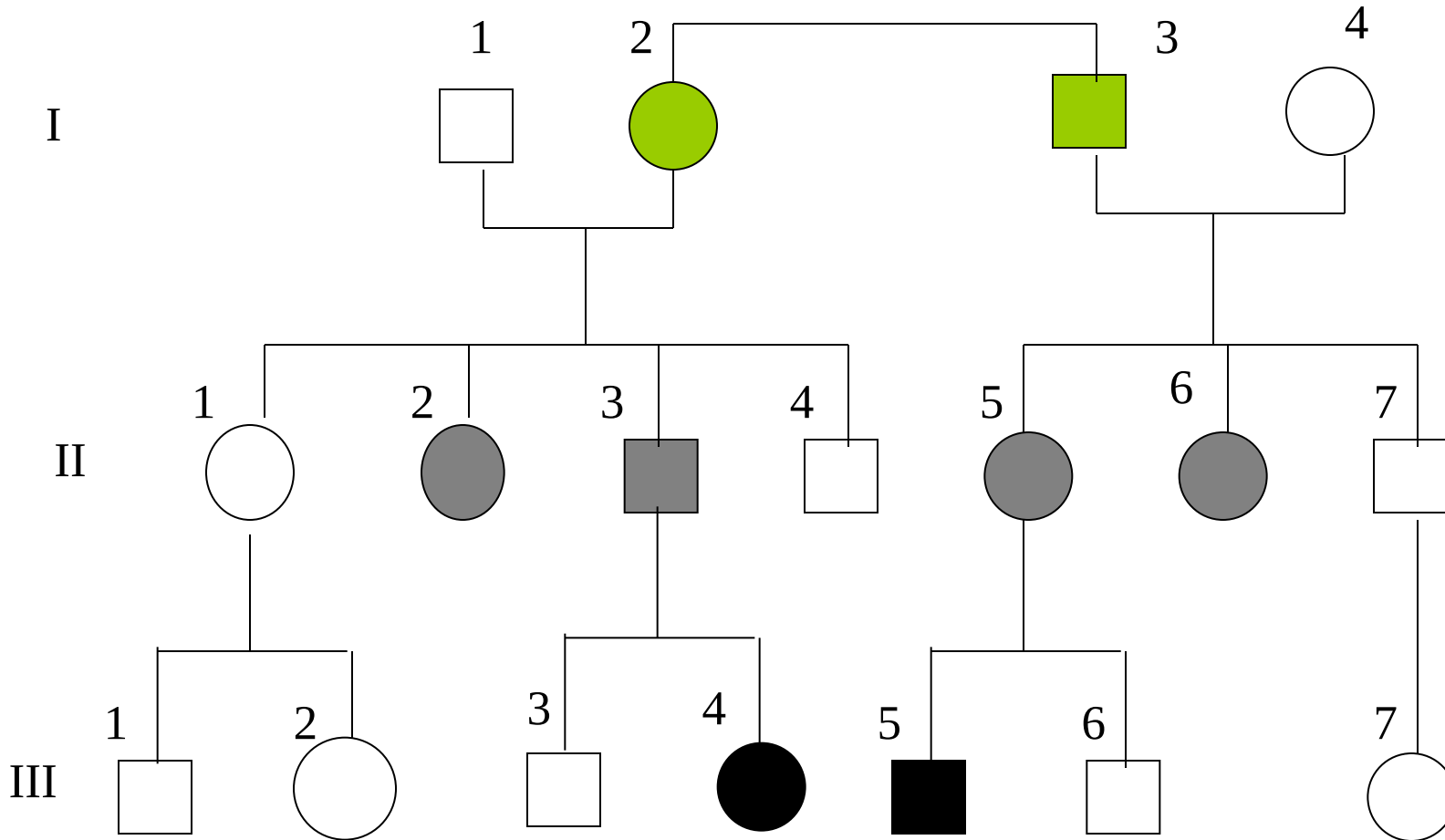
- Enfermedad monogénica
- Afecta por igual a ambos sexos
- La mutación en uno de los alelos causa la enfermedad
- La descendencia de un individuo afecto tiene una probabilidad del 50% de estar afectada
- Prevalencia: 1 en 7000

Herencia mendeliana autosómica dominante



Distrofia miotónica:

Herencia autosómica dominante



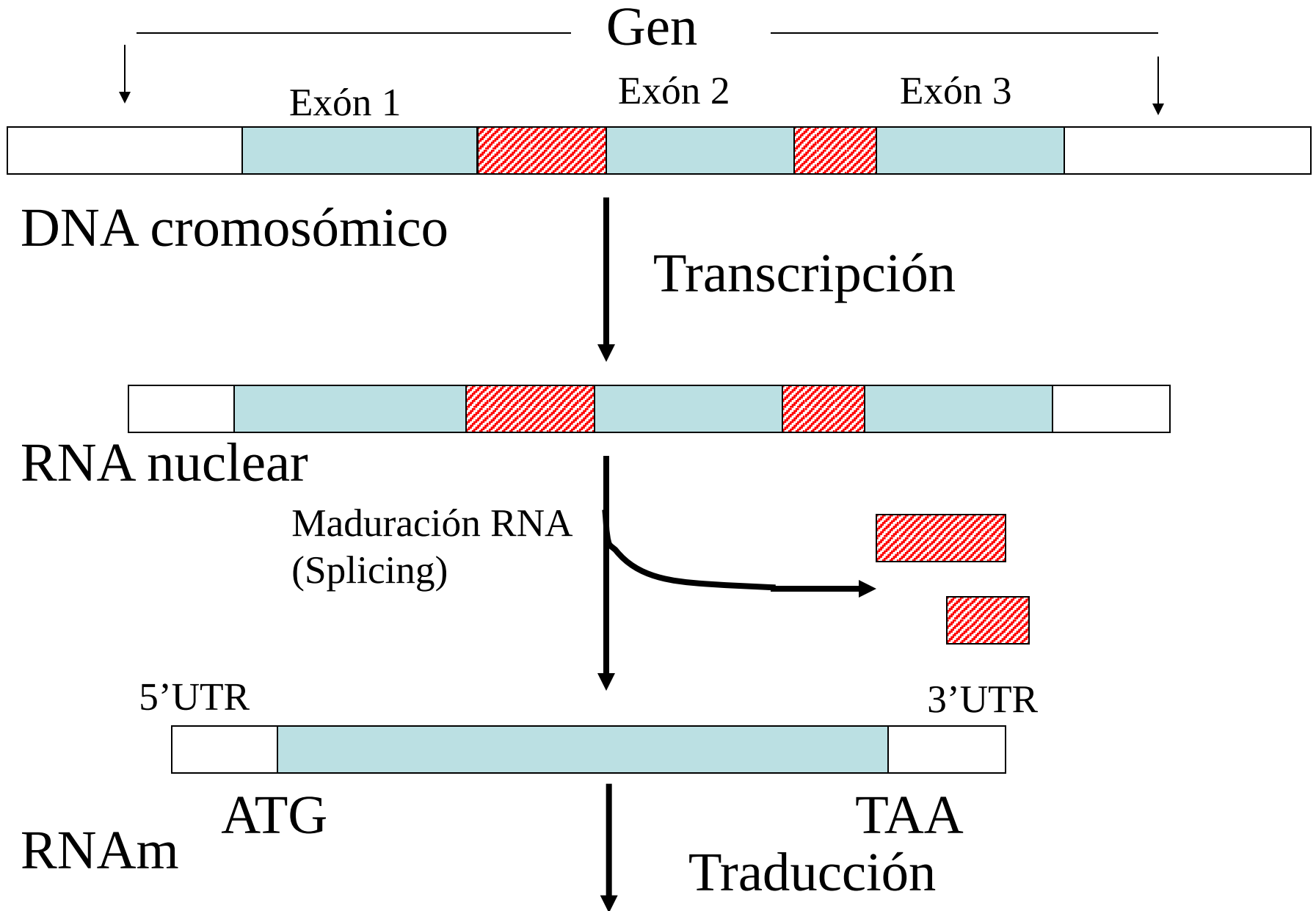
Formas clínicas en la distrofia miotónica

Mínima: Cataratas

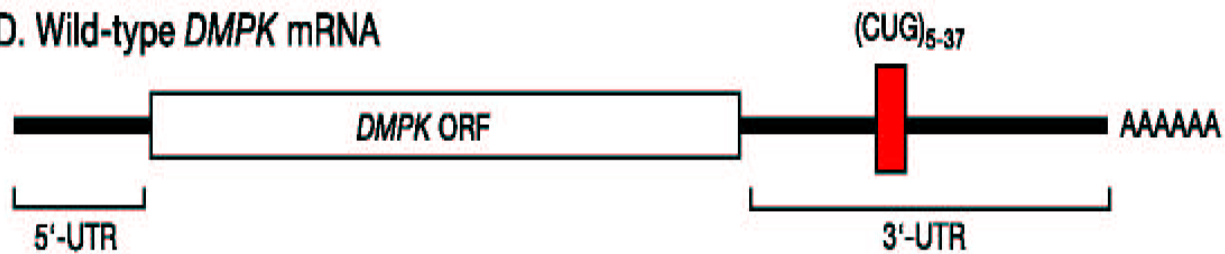
Clásica: Debilidad progresiva, miotonía, debut en la edad adulta

Infantil: Retraso en el desarrollo, debilidad muscular, miotonía, etc.

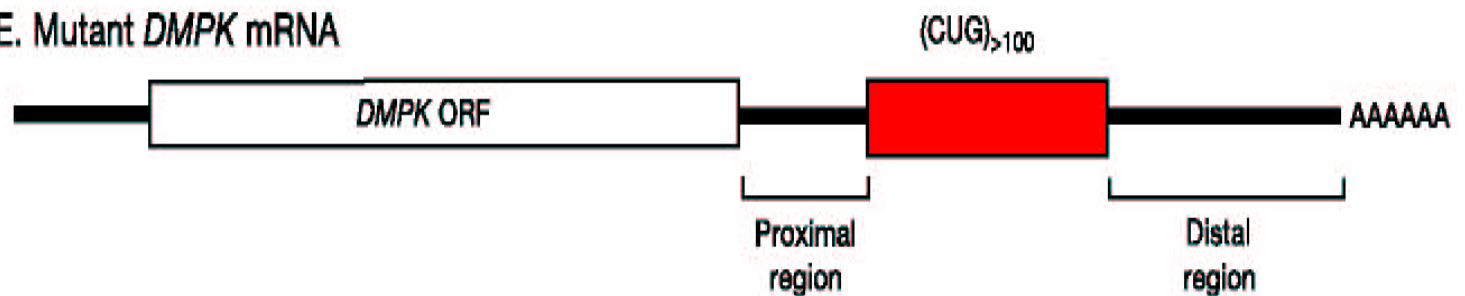
Congénita: Retraso motor, hipotonía, retraso mental, distress respiratorio neonatal, etc.



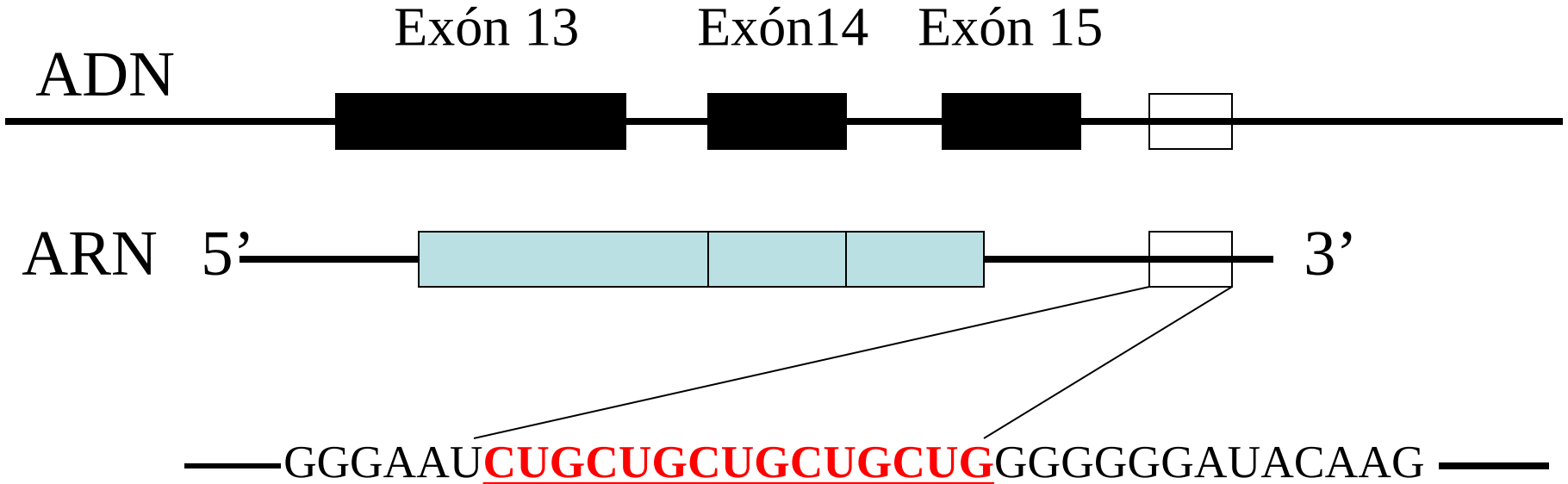
D. Wild-type *DMPK* mRNA



E. Mutant *DMPK* mRNA



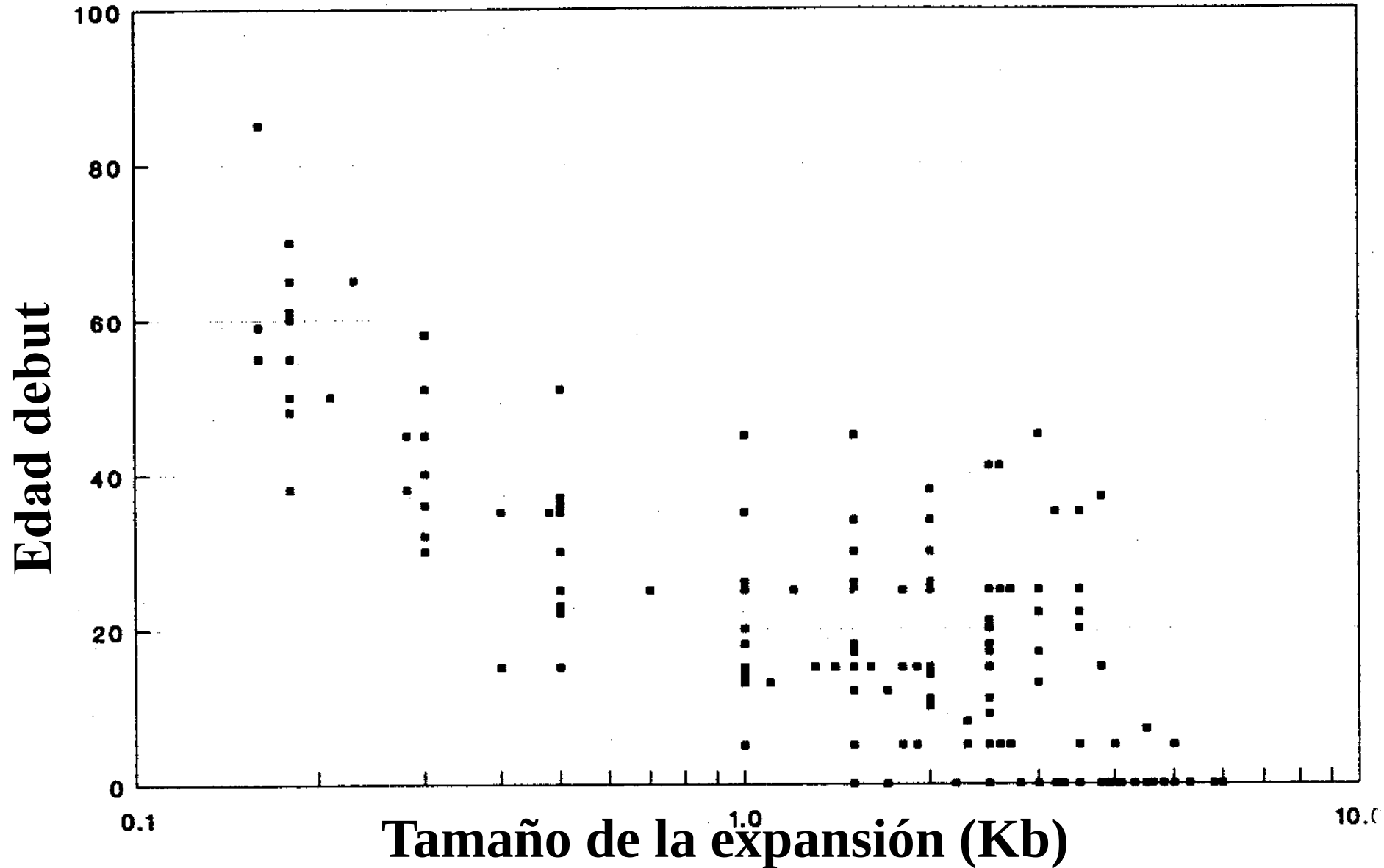
Expansión de ADN en la distrofia miotónica



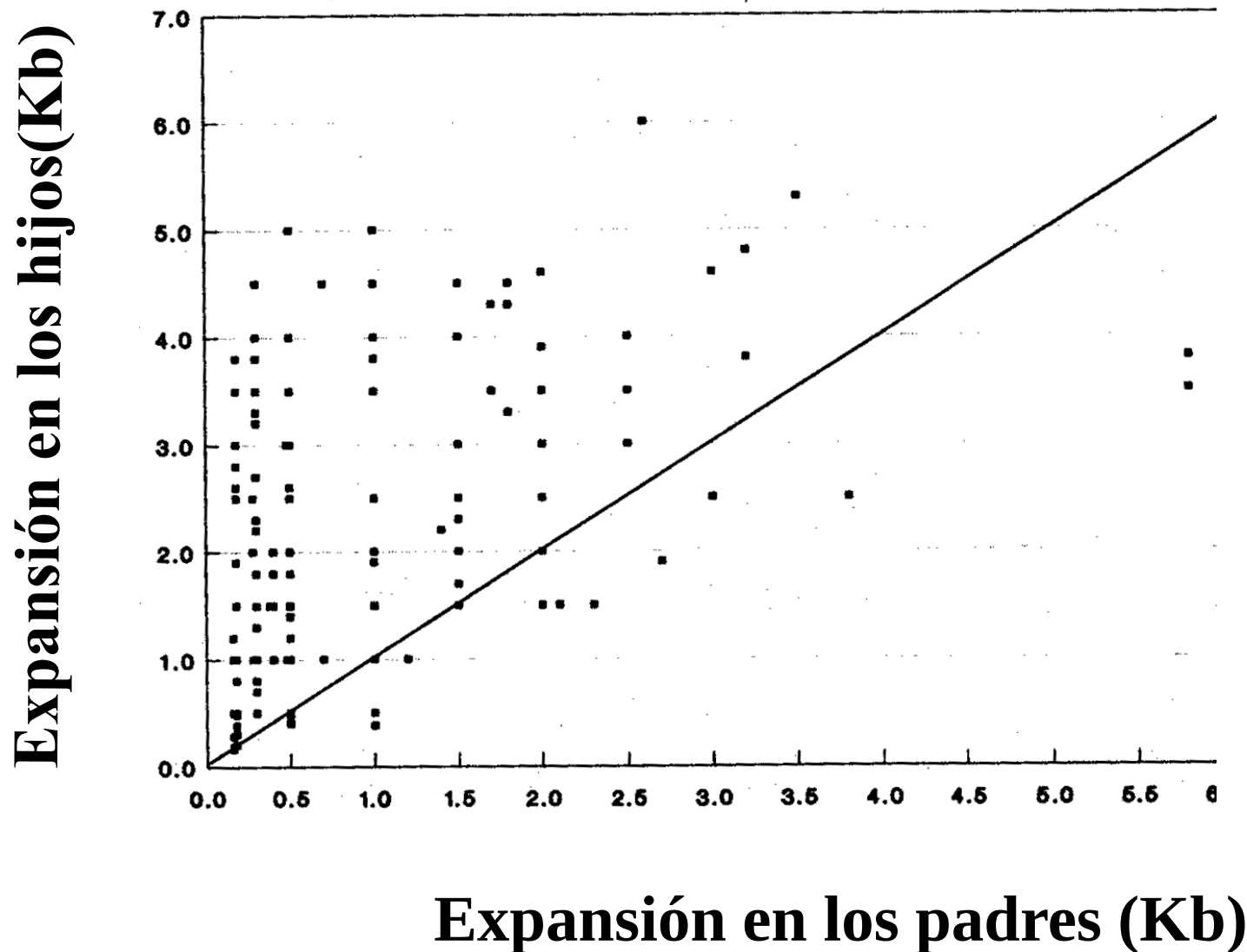
Alteración en distrofia miotónica:

[illegible]

(Harley et al. Am J Hum Genet 1993)



(Harley et al. Am J Hum Genet 1993)

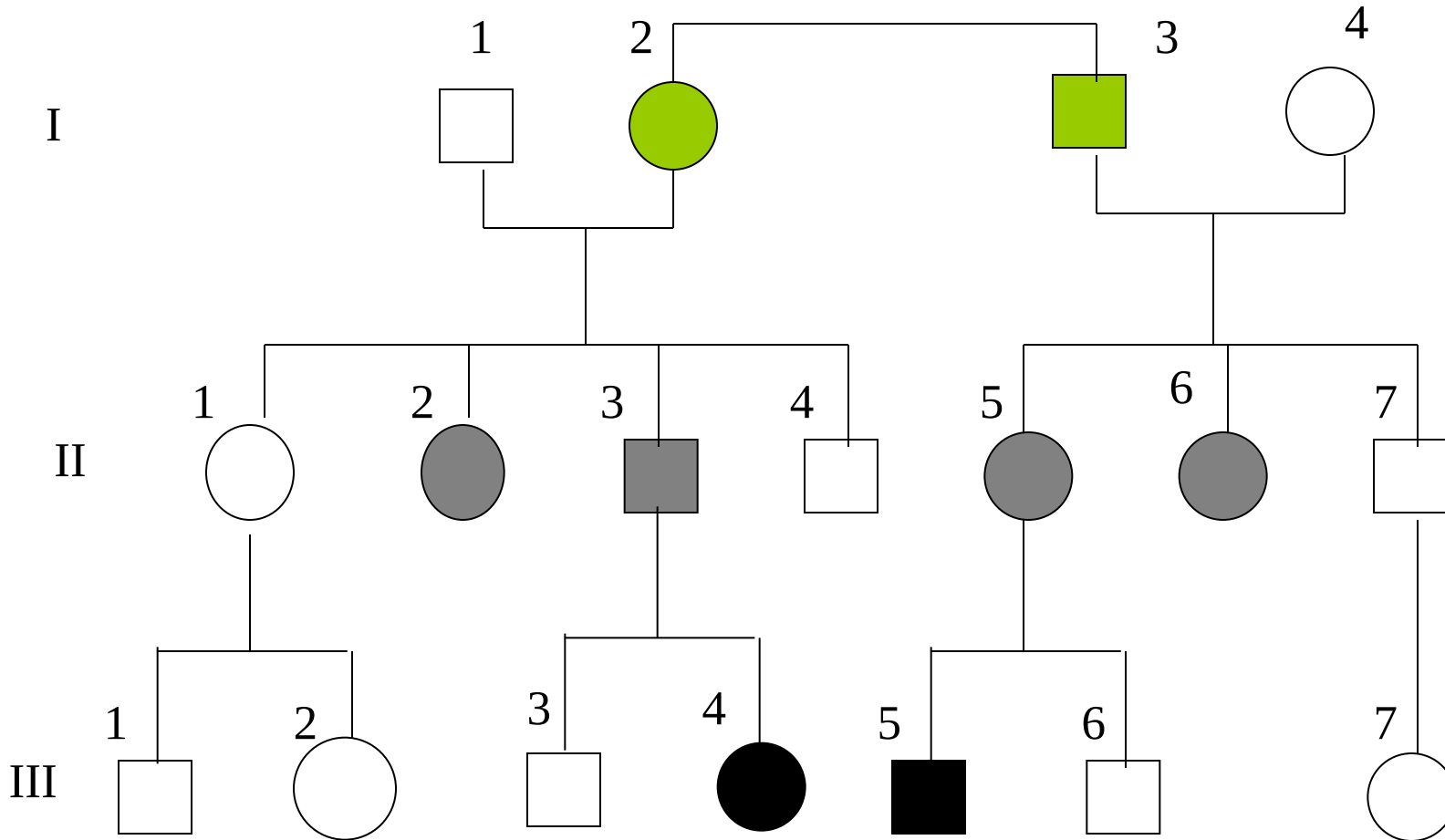


Fenómeno de anticipación

Los síntomas, dentro de una misma familia afectada, son mas precoces y graves en los pacientes de generaciones más jóvenes

Distrofia miotónica:

Herencia autosómica dominante

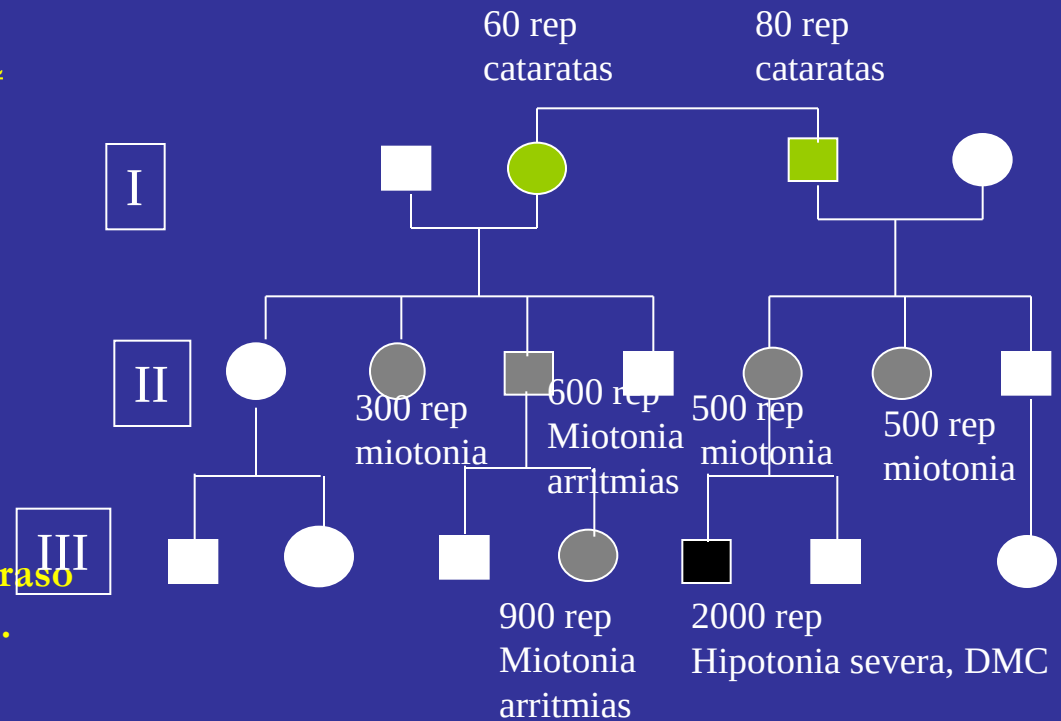


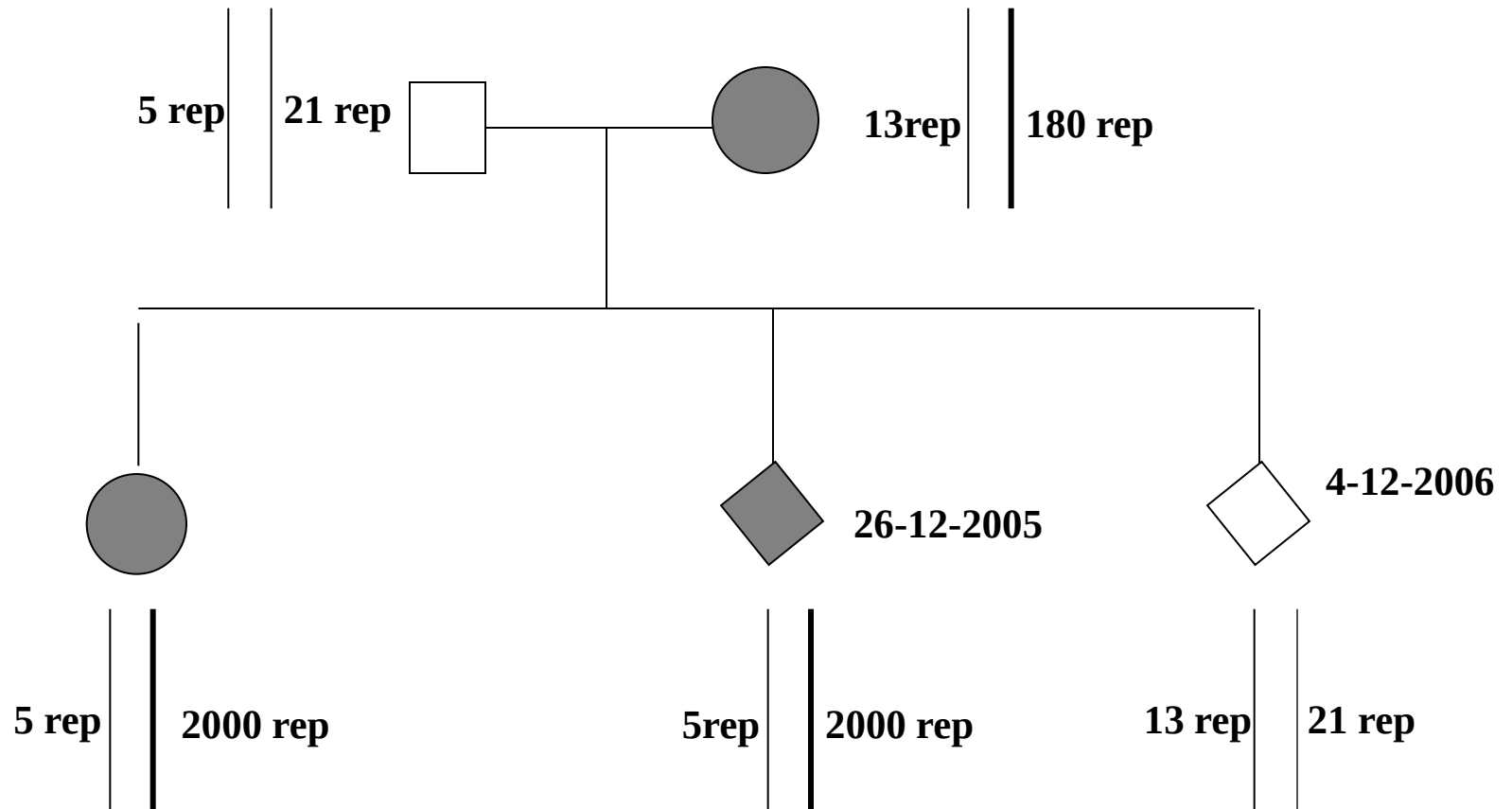
Formas clínicas en la distrofia miotónica

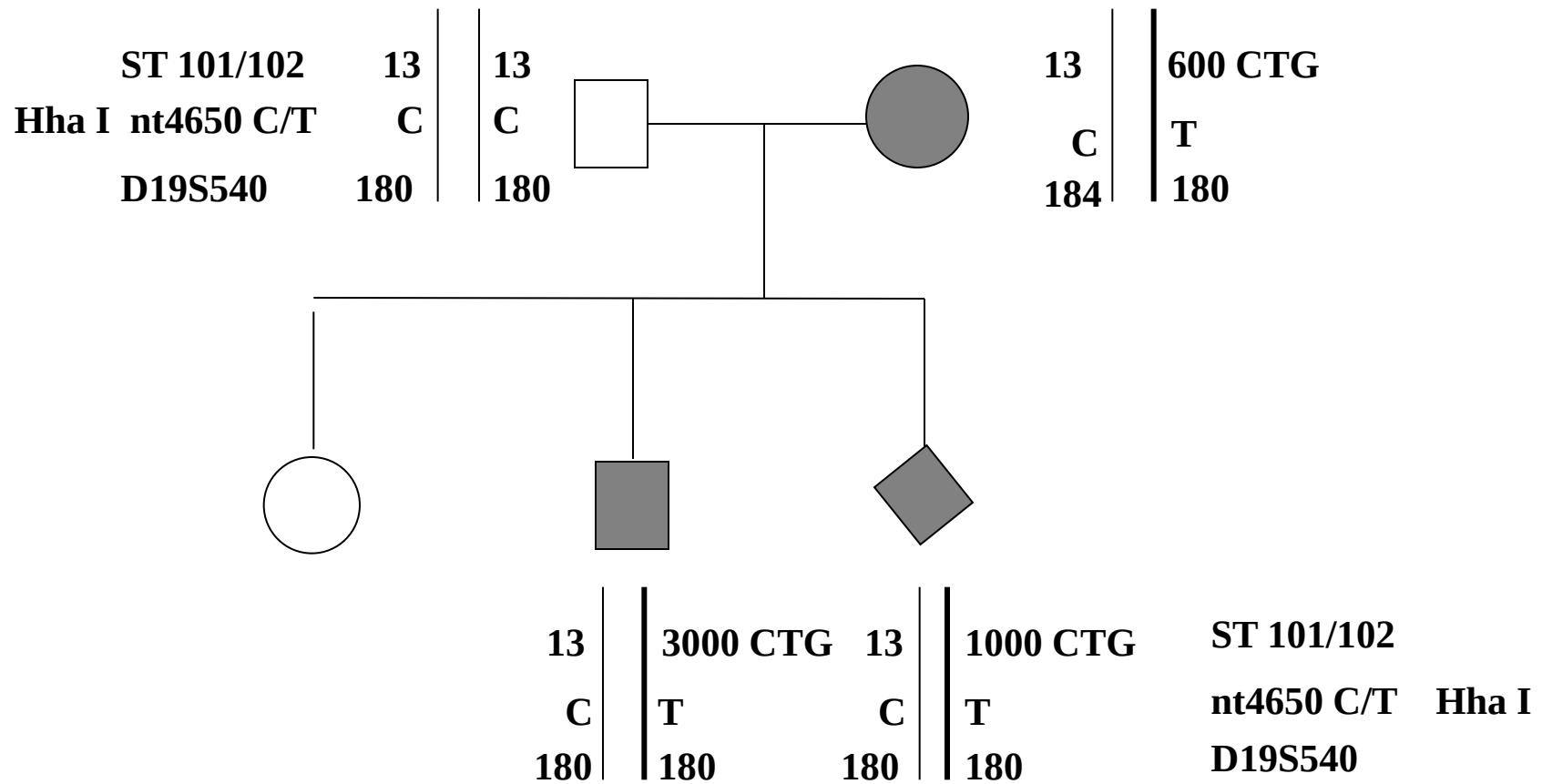
Mínima: Cataratas

Clásica: Debilidad progresiva, miotonía, debut en la edad adulta

Congénita: Retraso motor, hipotonía, retraso mental, distress respiratorio neonatal, etc.







Expanding allele



'Normal' allele



Diseases such as myotonic dystrophy (DM) result from the effects of an expansion of a repeat sequence (red arrows) of DNA. In the case of DM, it is not yet clear whether the expansion affects just the myotonic dystrophy protein kinase gene, or multiple genes. [Reproduced from Richards, R.I. and Sutherland, G.R. (1997) Trends Biochem. Sci. 22, 432-43, with permission.]

Diagnóstico molecular de distrofia miotónica en el Hospital Universitario La Paz (1991-2012)

1393 pacientes (y familiares)

604 Positivos

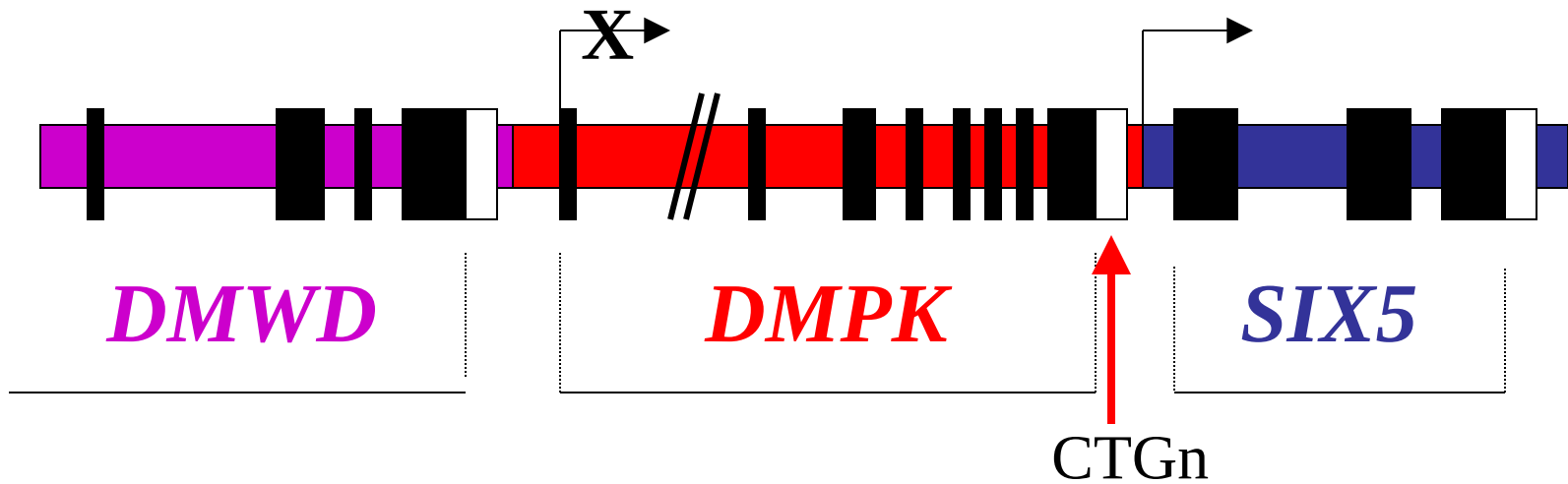
789 Negativos

Mecanismos patogénicos en DM1

1. Haploinsuficiencia
2. Alteración de la expresión de genes vecinos
3. Efecto tóxico de las repeticiones CUG acumuladas en el núcleo celular

?

Arritmia cardiaca



RATONES TRANSGÉNICOS EN DM1

Knock-out

<i>Dmpk</i> KO	miopatía moderada, alteración de la homeostasis del Ca^{2+}
<i>Dmpk</i> KO	miopatía moderada, fuerza muscular reducida, defectos cardíacos de conducción, anomalías del canal de Na^{+}
<i>Six5</i> KO	cataratas oculares
<i>Six5</i> KO	cataratas oculares

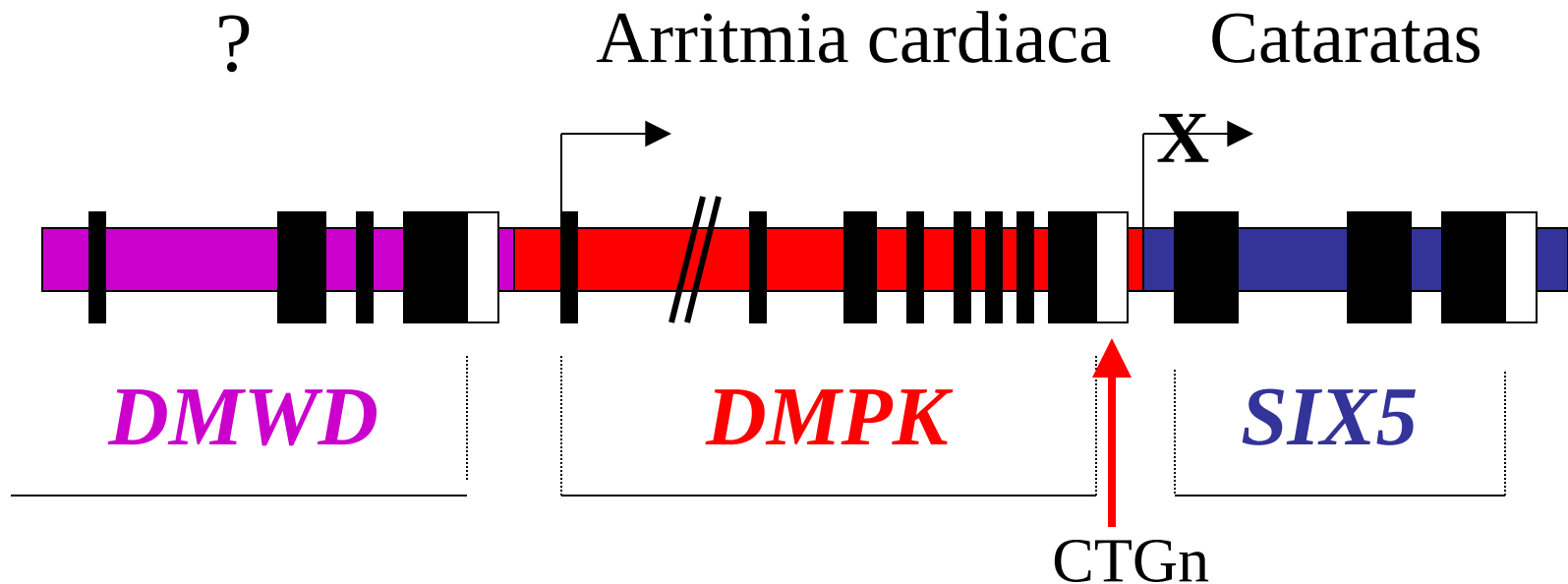
Con expansión de repeticiones CTG

DM20, DM55, DM300 miopatía, miotonía, retraso en el crecimiento

HSA^{LR} , HSA^{ST} HSA^{LR} : miotonía, miopatía, alteración de la maduración del RNA del canal de iones cloruro

$\text{Mbnl1}^{\Delta 3/\Delta 3}$ miotonía, miopatía

¿Es la distrofia miotónica una enfermedad debida a la disfunción de genes contiguos?



RATONES TRANSGÉNICOS EN DM1

Knock-out

<i>Dmpk</i> KO	miopatía moderada, alteración de la homeostasis del Ca^{2+}
<i>Dmpk</i> KO	miopatía moderada, fuerza muscular reducida, defectos cardíacos de conducción, anomalías del canal de Na^{+}
<i>Six5</i> KO	cataratas oculares
<i>Six5</i> KO	cataratas oculares

Con expansión de repeticiones CTG

DM20, DM55, DM300 miopatía, miotonía, retraso en el crecimiento

HSA^{LR} , HSA^{ST} HSA^{LR} : miotonía, miopatía, alteración de la maduración del RNA del canal de iones cloruro

$\text{Mbnl1}^{\Delta 3/\Delta 3}$ miotonía, miopatía

Mecanismos patogénicos en DM1

3. Efecto tóxico de las repeticiones CUG acumuladas en el núcleo celular

Comparación clínica de la DM1 Y de la DM2

Síntomas

Miotonía

DM1

+

DM2

+

Flacidez facial

+

+

Arritmias cardiacas

+

+

Cataratas

+

+

Hiperglicemia

+

+/-

Hipertrofia de gemelos

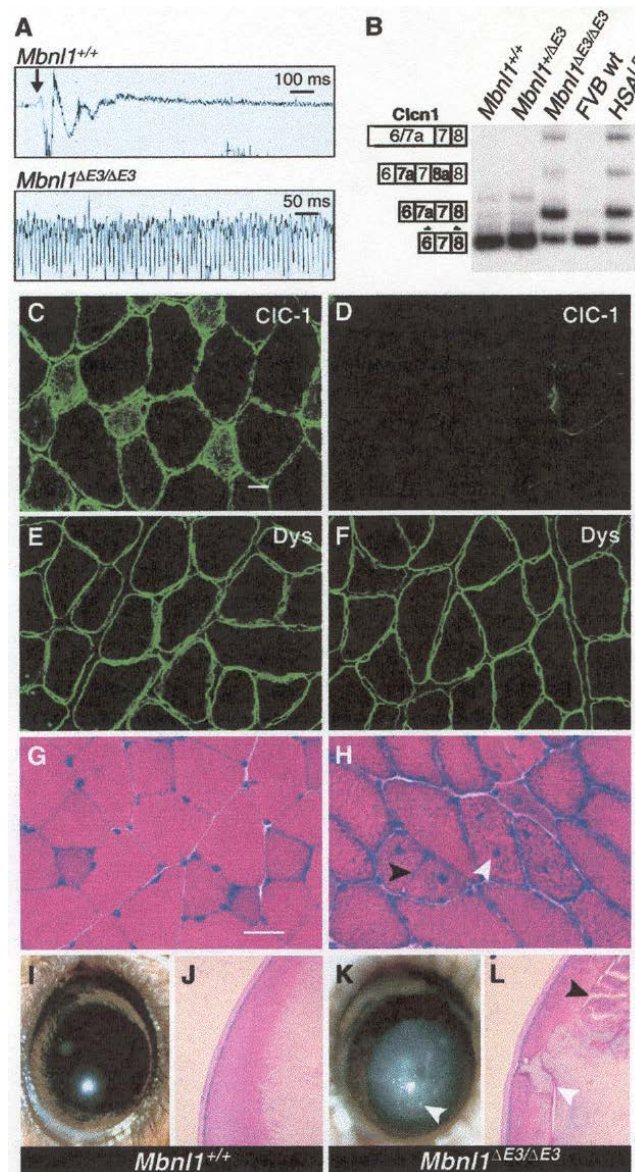
-

+

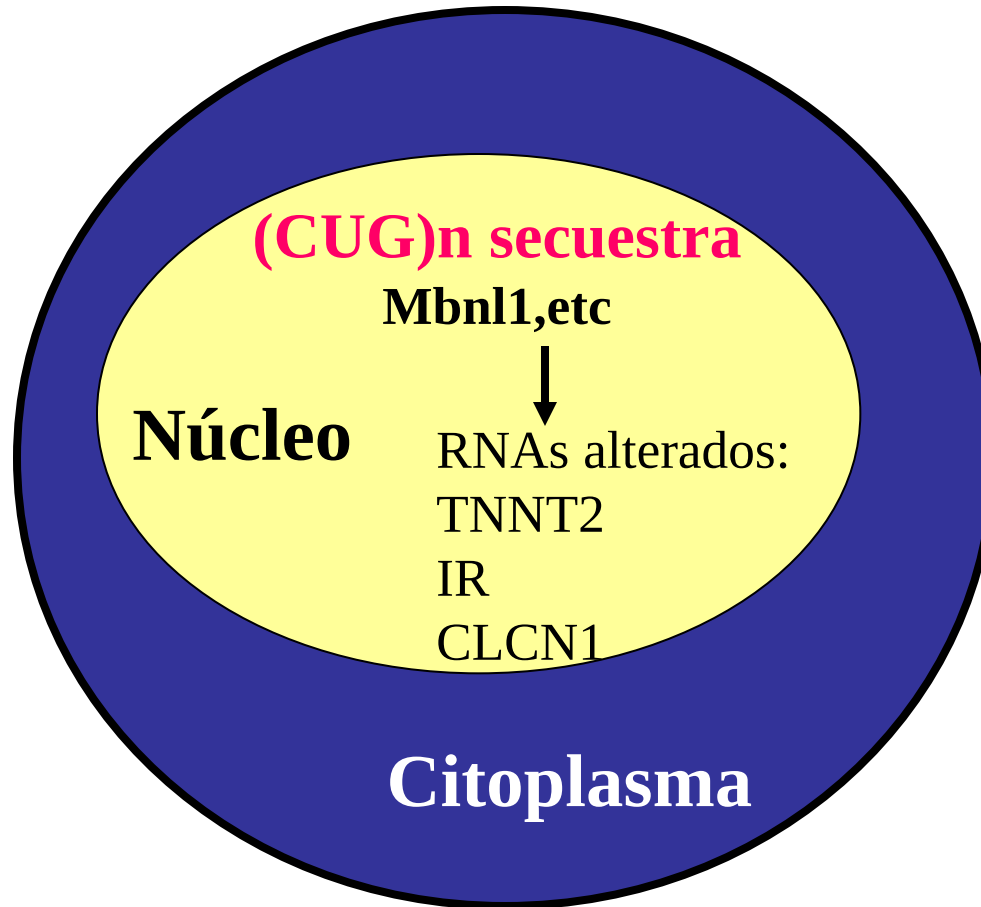
Los genes DMPK (asociado a DM1) y ZNF9 (asociado a DM2) no tienen nada en común excepto la expansión del DNA asociada a la aparición de distrofia miotónica

<u>Enfermedad</u>	<u>Gen (locus)</u>	<u>Repeticiones</u>	<u>Expansión</u>
DM1	DMPK(19q13)	CTG	50- >3000
DM2	ZNF9(3q21)	CCTG	75-11000

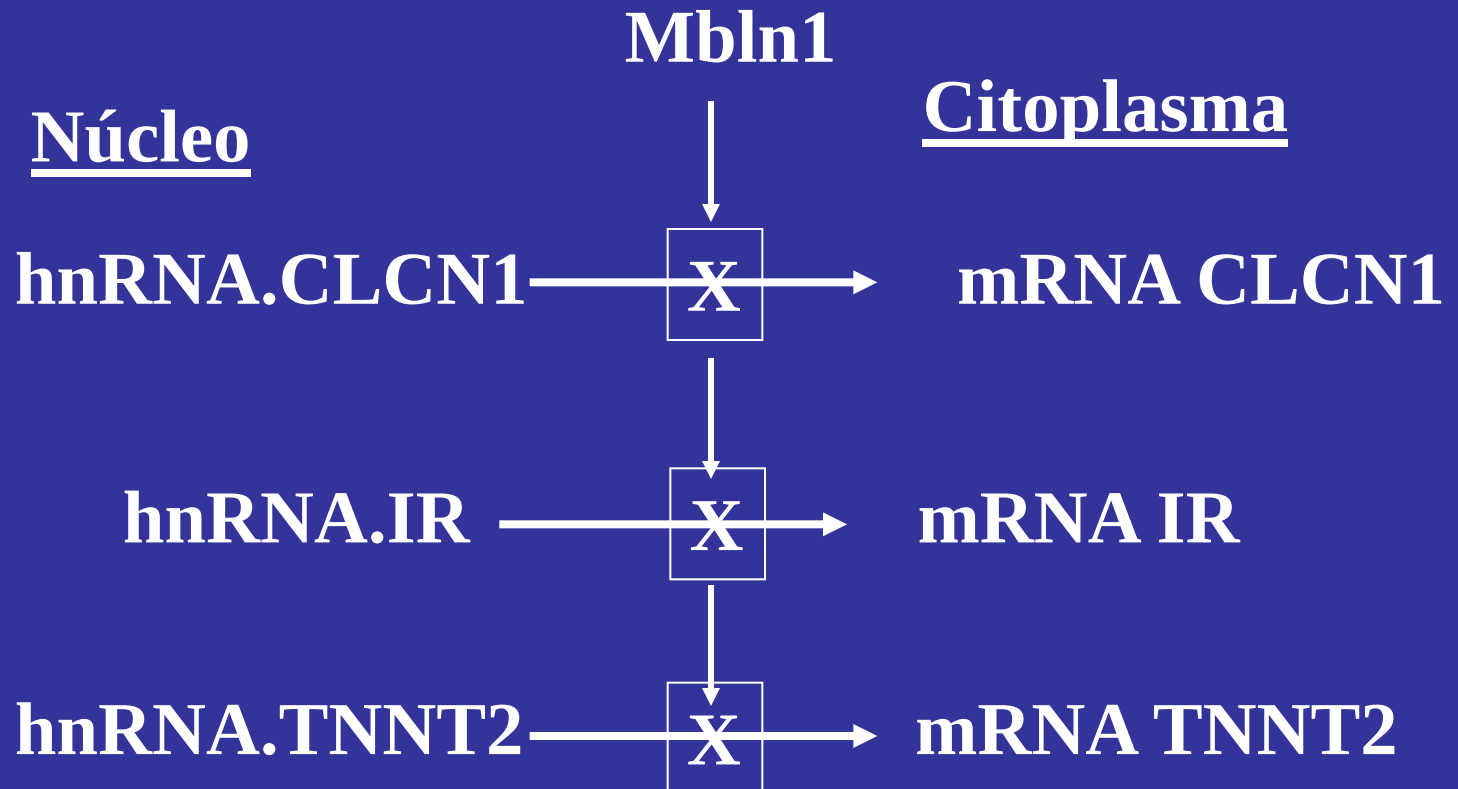
Ratón knock-out para el gen *Mbnl1*



El secuestro de factores de maduración de RNAs por las repeticiones CUG acumuladas en el núcleo provoca el procesamiento anómalo de RNAs específicos



DNA expandido $\rightarrow$ RNA-(CUG)₅₀₀



[Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2011 Jul 19;108(29):11866-71. doi: 10.1073/pnas.1018213108.
Epub 2011 Jul 5.

In vivo discovery of a peptide that prevents CUG-RNA hairpin formation and reverses RNA toxicity in myotonic dystrophy models.

[García-López A](#), [Llamusi B](#), [Orzáez M](#), [Pérez-Payá E](#), [Artero RD](#).

Source

Department of Genetics, University of Valencia, Burjassot E-46100, Spain.

Abstract

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is caused by the expansion of noncoding CTG repeats in the dystrophin myotonia-protein kinase gene. Mutant transcripts form CUG hairpins that sequester RNA-binding factors into nuclear foci, including Muscleblind-like-1 protein (MBNL1), which regulate alternative splicing and gene expression. To identify molecules that target toxic CUG transcripts in vivo, we performed a positional scanning combinatorial peptide library screen using a *Drosophila* model of DM1.

The screen identified a D-amino acid hexapeptide (ABP1) that reduced CUG foci formation and suppressed CUG-induced lethality and muscle degeneration when administered orally.

Transgenic expression of natural, L-amino acid ABP1 analogues reduced CUG-induced toxicity in fly eyes and muscles. Furthermore.

ABP1 reversed muscle histopathology and splicing misregulation of MBNL1 targets in DM1 model mice.

In vitro, ABP1 bound to CUG hairpins and induced a switch to a single-stranded conformation. Our findings demonstrate that ABP1 shows antimyotonic dystrophy activity by targeting the core of CUG toxicity.

Distrofia miotónica: herencia mendeliana autosómica dominante

- Enfermedad sistémica: cataratas, miotonia, arritmias
- Afecta por igual a ambos sexos
- La mutación en uno de los alelos provoca la enfermedad
- Los portadores de la mutación son (o pueden ser) enfermos
- La descendencia de un individuo afecto tiene una probabilidad del 50% de estar afectada
- Presenta el fenómeno de anticipación: los síntomas son mas graves en los individuos de generaciones mas jovenes
- La causa de la enfermedad es una expansión de DNA en la región de repeticiones CTG del extremo 3'-UTR del gen DMPK

