



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN
TERAPIA DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES
Fundación Isabel Gemio**

Investigador Principal: Dr. Miguel Angel Martin Cuevas

Hospital 12 de Octubre – CIBERNED

Madrid

El grupo del Dr Martín del Instituto de Investigación HOSPITAL 12 DE OCTUBRE de Madrid actualmente dirige sus esfuerzos al desarrollo de una nueva **técnica con ratones** que ayudan a conocer el origen de las Enfermedades Neuromusculares, es decir, identifican el GEN defectuoso. Inoculan en los propios ratones el mismo defecto que tienen los afectados de Enfermedades Neuromusculares, de este modo se evita probar con las personas y que estas padezcan efectos secundarios negativos

Junto a el grupo del Dr. Andreu del Instituto de Recerca del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, llevan colaborando intensamente varios años en los mecanismos fisiopatológicos y caracterización molecular de la enfermedad muscular metabólica llamada glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle, causada por mutaciones en el gen PYGM que codifica la isoforma muscular de la glucógeno fosforilasa o miofosforilasa.

Se ha trabajado en las primeras fases del proyecto en el establecimiento de un modelo celular de mioblastos en cultivo y de un modelo de ratón (modelo murino) de la enfermedad de McArdle, con el propósito de lograr un modelo de laboratorio de la enfermedad.

El ratón modificado genéticamente se ha diseñado mediante la introducción de la mutación más frecuente en esta enfermedad, la mutación p.R50X en el gen *PYGM*.

Esta mutación, que cambia un aminoácido llamado arginina por un triplete no codificante, conlleva la **parada prematura** de la biosíntesis de la proteína causante de la enfermedad, la miofosforilasa, alterando así su función biológica.

En este sentido se reformularon a finales del 2010 los objetivos iniciales del proyecto dirigido por el Dr.Martin, con el objeto de ser flexibles y centrar esfuerzos, al fin específico de desarrollar la fase final de este modelo animal de enfermedad muscular, pues sería el **primer modelo murino de enfermedad neuromuscular** producido por una mutación tipo “**parada prematura**” .



Este modelo servirá para poder **estudiar aproximaciones de terapias no únicamente en la enfermedad de McArdle sino en otras enfermedades neuromusculares causadas por defectos genéticos asociados** con la presencia de mutaciones que produzcan “parada prematura”.

Durante el 2010 se han realizado todos los estudios de construcción del vector de recombinación que lleva la mutación, así como su introducción en células madres embrionarias, para producir finalmente ratones heterocigotos (animales con una copia del gen mutado).

Durante **los primeros meses de 2011** se han cruzado los ratones heterocigotos con ratones hembra que expresan unas enzimas necesarias en el proceso, con el objeto de conseguir heterocigotos puros los cuales serán cruzados a su vez para poder generar dos copias del gen mutado, con el propósito de tener una progenie estable de ratones KI.

Para el **segundo semestre del 2011** está prevista la caracterización exhaustiva de marcadores bioquímicos y clínicos (fenotipado) en el ratón KI, dado que una buena caracterización de estos perfiles basales son el fundamento para estudiar correctamente **futuras intervenciones terapéuticas**.

El fenotipo clínico se caracterizará mediante estudios del patrón neurofisiológico de los animales sometidos a ejercicio voluntario y forzado tales como estudio de actividad muscular voluntaria, evaluación de la fatigabilidad, resistencia a ejercicio, consumo metabólico, etc.

La financiación de la FIG les ha permitido que inicien y continúen estos estudios