

Título: ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA MUSCULAR EN LA ENFERMEDAD DE POMPE: IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS

Nombre: HERRERA ÁLVAREZ, JOSÉ LUIS

Universidad: Universidad de La Laguna

Departamento: Anatomía, anatomía patológica, histología y fisiología

Fecha de lectura: 31/03/2016

Programa de doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias Médicas

Dirección:

- > **Director:** EDUARDO SALIDO RUIZ
- > **Codirector:** M. ARACELI MORALES RODRÍGUEZ
- > **Codirector:** RAFAEL ALONSO SOLÍS

Tribunal:

- > **presidente:** Joan Guinovart Cirera
- > **secretario:** Ramón Castro Conde
- > **vocal:** DANIEL JAMES MARCELLINO

Descriptores:

- > METABOLISMO ENERGETICO

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA MUSCULAR EN LA ENFERMEDAD DE POMPE: IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS

Resumen: PROBLEMA:

El principal problema con la actual TRE para la EP reside en la ineficiente penetrabilidad de la rh-GAA en los lisosomas, con particular resistencia en el músculo esquelético, y en la imposibilidad de traspasar la BHE, lo que impide tratar el componente neural en la enfermedad. Hasta la fecha la enfermedad se ha abordado como una miopatía metabólica autofágica severa que clínicamente manifiesta una marcada fatiga, debilidad muscular e intolerancia al ejercicio. En esta tesis doctoral se plantea que la alteración en el estatus energético de la fibra muscular es un actor relevante a considerar en la fisiopatología de la EP, que repercute tanto en la regulación de la homeostasis del calcio en el acoplamiento excitación-contracción como en el estado oxidativo de la fibra muscular. Además hemos desarrollado una aproximación terapéutica enfocada en la mejora del estatus energético, basada en el tratamiento crónico con nicotinamida en un modelo murino de la EP.

RESULTADOS:

Experimentos en el ratón Gaa6neo/6neo han revelado alteraciones en los niveles de ATP y del ratio NAD⁺ : NADH en la fibra, alteración en los mecanismos de liberación y recaptación de Ca²⁺ en el RE y elevado estado oxidativo del

proteoma. El tratamiento con nicotinamida incrementó los niveles de ATP total en la fibra muscular, produjo un incremento en la fuerza muscular y logró recuperar notablemente el fenotipo del ratón Pompe, mejorando la fatiga y la resistencia al ejercicio en los tres tests de conducta motora empleados. También tuvo efectos sobre el estado oxidativo del proteoma e indujo cambios a nivel de enzimas clave en la regulación del metabolismo energético y en la patogenia.

IMPACTO:

Este trabajo proporciona evidencias claras de que existe una alteración del estatus energético en la fibra muscular del ratón Pompe, y que la aproximación terapéutica con nicotinamida puede ayudar a corregirla, lo que supone un potencial tratamiento de soporte o coadyuvante de la TRE para la EP. El trabajo identifica nuevas dianas terapéuticas y da una nueva visión sobre la acumulación progresiva de glucógeno en la EP. El estudio también proporciona un rol destacado al metabolismo energético no descrito sustancialmente hasta la fecha.