

## Grupo de investigación en Enfermedades Raras, Mitocondriales y Neuromusculares (ERMN)

Responsable del grupo: **Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva**

El grupo ERMN está formado por investigadores del área del laboratorio clínico, biólogos moleculares e investigadores clínicos, por lo que su estrategia consiste en integrar de forma natural los objetivos de traslación clínica de resultados básicos orientados a la enfermedad y al paciente, de forma bidireccional.

Nuestra misión es avanzar en el conocimiento de los fundamentos genéticos y moleculares, y la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales OXPHOS, y las miopatías neurometabólicas (intolerancias metabólicas al ejercicio, miopatías lipídicas y esclerosis lateral amiotrófica -ELA-), con el objeto de mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de estas patologías del ámbito de las enfermedades raras o minoritarias. En este contexto, somos integrantes del CIBER de enfermedades raras (CIBERER). Además, estamos interesados en el estudio de la contribución de la variabilidad genética y de las diferentes funciones biológicas de la mitocondria en procesos y disfunciones clínicas prevalentes como atrofia muscular, envejecimiento, neurodegeneración y osteoartritis, así como la implicación del ejercicio físico como intervención terapéutica en estas enfermedades, colaborando para ello con diferentes grupos de investigación.

Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Enfermedades mitocondriales OXPHOS, miopatías metabólicas y ELA: Aplicación y desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico genético-molecular utilizando tecnologías de secuenciación masiva (NGS): paneles de genes, secuenciación profunda de mtDNA y WES (optimización del análisis de los datos de secuenciación de exomas completos). Caracterización funcional de nuevas mutaciones e identificación de nuevos genes nucleares en las patologías estudiadas.

2. Genética y Biomarcadores OXPHOS:
  - a. Caracterización genética de enfermedades mitocondriales mediante ensayos de complementación funcional de líneas celulares de los pacientes con una librería de expresión.
  - b. Identificación y caracterización funcional de biomarcadores de enfermedades mitocondriales asociadas a déficits enzimáticos OXPHOS.
3. Fisiopatología OXPHOS:
  - a. Estudio de factores claves en ensamblaje de CRM usando *Saccharomyces cerevisiae* y células humanas; biogénesis de los supercomplejos y su regulación en la salud y la enfermedad: papel de la dinámica y la mitofagia en neuropatías mitocondriales y en pacientes con mutaciones en ADN mitocondrial y ADN nuclear.
  - b. Estudio del papel del poro de transición de permeabilidad en enfermedades mitocondriales.
  - c. Entender el mecanismo de acción de la nueva enzima primasa polimerasa PrimPol y sus interacciones moleculares, y el impacto en envejecimiento.
  - d. Alteraciones mitocondriales y de la ruta autofágica en un modelo murino de enfermedad injerto contra huésped.
4. Terapia OXPHOS:
  - a. Estudio de los efectos del entrenamiento físico sobre el cerebro, músculo esquelético y evolución de la enfermedad en pacientes con patología mitocondrial y en modelo murino.
  - b. Estudio del potencial uso terapéutico de distintos compuestos en modelos celulares de enfermedad mitocondrial.
  - c. Búsqueda de posibles dianas farmacológicas (farmacogenómica) en forma de genes modificadores positivos o supresores.
5. Intolerancias metabólicas al ejercicio:
  - a. Fisiopatología y relación genotipo-fenotipo en la glucogénesis tipo V (enfermedad de McArdle).
  - b. Registros de pacientes y aplicación de programas de ejercicio físico para mejorar su calidad de vida.
6. ELA:
  - a. Mejorar el diagnóstico desarrollando protocolos que incluyan estudios moleculares, en correlación con estudios neuropsicológicos para la evaluación cognitivo y la presencia de signos y síntomas de DLFT.
  - b. Búsqueda de biomarcadores (diagnóstico y/o pronóstico) en ENM vs DLFT.

### Principales publicaciones

- 1** Morán M, Delmiro A, Blázquez A, Ugalde C, Arenas J, Martín MA. Bulk autophagy, but not mitophagy, is increased in cellular model of mitochondrial disease. *Biochim Biophys Acta- Molecular Basis of Disease* 2014; 1842: 1059-129. FI: 5,089.
- 2** Delmiro A, Rivera H, García-Silva MT, García-Consuegra I, Martín-Hernández E, Quijada-Fraile P, de Las Heras RS, Moreno-Izquierdo A, Martín MÁ, Arenas J, Martínez-Azorín F. Whole-exome sequencing identifies a variant of the mitochondrial MT-ND1 gene associated with epileptic encephalopathy: West syndrome evolving to Lennox-Gastaut syndrome. *Hum Mutat* 2013; 34: 1623-7. FI: 5,220.
- 3** García-Redondo A, Dols-Icardo O, Rojas-García R, Esteban-Pérez J, Cordero-Vázquez P, Muñoz-Blanco JL, Catalina I, González-Muñoz M, Varona L, Sarasola E, Povedano M, Sevilla T, Guerrero A, Pardo J, López de Munain A, Márquez-Infante C, de Rivera FJ, Pastor P, Jericó I, de Arcaya AA, Mora JS, Clarimón J. Analysis of the C9orf72 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain and different populations worldwide. *Hum Mutat* 2013; 34: 79-82. FI: 5,220.
- 4** Moreno-Lastres D, Fontanesi F, García-Consuegra I, Martín MA, Arenas J, Barrientos A, Ugalde C. Mitochondrial complex I plays an essential role in human respirasome assembly. *Cell Metab* 2012; 15: 324-35. FI: 18,207.
- 5** Lucía A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, Cabello A, Pérez M, Teijeira S, Viéitez I, Navarro C, Arenas J, Martín MA, Andreu AL. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 322-28. FI: 4,791.
- 6** Morán M, Marín-Buera L, Gil-Borlado MC, Rivera H, Blázquez A, Séneca S, Vázquez-López M, Arenas J, Martín, MA, Ugalde C. Cellular pathophysiological consequences of BCS1L mutations in mitochondrial complex III enzyme deficiency. *Hum Mutat* 2010; 31: 930-41. FI: 6,887.
- 7** Morán M, Rivera H, Sánchez-Aragó M, Blázquez A, Merinero B, Ugalde C, Arenas J, Cuezva JM, Martín MA. Mitochondrial bioenergetics and dynamics interplay in complex I-deficient fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 443-53. FI: 4,139.
- 8** García-Consuegra I, Rubio JC, Nogales-Gadea G, Bautista J, Jiménez S, Cabello A, Lucía A, Andreu AL, Arenas J, Martín MA. Novel mutations in patients with McArdle disease by analysis of skeletal muscle mRNA. *J Med Genet* 2009; 46: 198-202. FI: 5,751.

- 9** Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, Torroni A, Gómez-Durán A, Ruiz-Pesini E, Martinuzzi A, Smeitink JA, Arenas J, Ugalde C. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 4001-11. FI: 7,249.
- 10** Nogales-Gadea G, Rubio JC, Fernández-Cadenas I, García-Consuegra I, Lucía A, Cabello A, García-Arumi E, Arenas J, Andreu AL, Martín MA. Expression of the muscle glycogen phosphorylase gene in patients with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Hum Mutat* 2008; 29: 277-83. FI: 7,033.