

RESUMEN TESIS

En la presente Tesis Doctoral se muestra el estudio de la proteína Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) en el linaje miogénico durante el desarrollo y en la edad adulta.

El gen *ANKK1* ha sido ampliamente relacionado con trastornos neuropsiquiátricos y endofenotipos dopaminérgicos en el cerebro. Sin embargo, la función de su proteína es todavía desconocida. La localización del gen *ANKK1* en un clúster genómico conservado a lo largo de la evolución que podría estar implicado en neurogénesis, y la expresión de su proteína en progenitores neurales y su relación con el ciclo celular, han relacionado este gen con el neurodesarrollo. ANKK1 pertenece a la familia Receptor-Interacting Proteins (RIP), cuyos miembros participan en la diferenciación de diversos tejidos, incluyendo el muscular. La observación de ANKK1 en miotúbulos embrionarios murinos nos llevó a plantearnos la hipótesis de la posible participación de esta proteína en el origen, el desarrollo y la regeneración muscular.

Nuestros resultados muestran que ANKK1 es una proteína que participa en la biología muscular. Se localiza en precursores miogénicos durante el desarrollo embrionario murino y en las células satélite del músculo adulto. Además, los estudios *in vitro* utilizando mioblastos murinos y humanos muestran un patrón específico de la dinámica de sus isoformas: las isoformas ANKK1 quinasa (ANKK1-k) y ANKK1 completa (ANKK1-fl) se expresan en mioblastos y células satélite (SCs) quiescentes, mientras que sólo ANKK1-fl está presente en miotúbulos y SCs activadas. El transporte núcleo-citoplasmático de ANKK1 en mioblastos durante la diferenciación temprana se bloquea mediante la adición de leptomicina B, lo que indica que su salida del núcleo está mediada por exportinas.

En el músculo adulto ANKK1 se expresa en las fibras de contracción rápida tipo II de metabolismo glicolítico. La activación de la vía glicolítica en mioblastos murinos incrementa la expresión de *Ankk1*. Todo ello confirma la relación entre la expresión de ANKK1 y el metabolismo glicolítico y explica la localización específica de la proteína en fibras musculares de contracción rápida. También se ha investigado la localización de ANKK1 en músculos de pacientes con diferentes distrofias musculares. Los mioblastos de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) presentan una expresión alterada de ANKK1. La disminución de ANKK1 nuclear en estos mioblastos se asocia con un estadio celular más indiferenciado, definido por el incremento de expresión de PAX7. Paralelamente, en biopsias procedentes de pacientes con diferentes distrofias musculares, la expresión de ANKK1 se asocia con poblaciones celulares regenerativas, es decir, SCs y fibras regenerativas. En cuanto al estudio de su función, se ha investigado la participación de ANKK1 en el ciclo celular. La sobreexpresión de las variantes polimórficas de ANKK1 (A1-A2) en células HeLa incrementa la velocidad de progresión del ciclo celular, mientras que la sobreexpresión de la isoforma catalíticamente inactiva (K51R) la disminuye. En todos los casos, el porcentaje de células que alcanza la mitosis está reducido. Todo esto indica que la expresión de ANKK1 afecta tanto a la progresión del ciclo celular como al número de células que completan el ciclo.

Finalmente, hemos estudiado la actividad quinasa de ANKK1. En las condiciones estudiadas, no se ha detectado esta actividad *in vitro*. Sin embargo, dado que es una RIP quinasa y su dominio quinasa es homólogo al resto de los miembros de la familia RIP, no podemos descartar que ANKK1 presente dicha actividad.

En resumen, esta Tesis Doctoral muestra por primera vez la participación de la proteína ANKK1 en la biología muscular desde el desarrollo embrionario hasta el músculo del adulto. Sin duda, ANKK1 es una proteína candidata a ser estudiada como biomarcador de enfermedad muscular.

Palabras clave: ANKK1, células satélite, mioblastos, miotúbulos, miogénesis, fibras de contracción rápida, regeneración muscular, biomarcador.