

RESUM

En la present tesi doctoral es mostra l'estudi de la proteïna Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) en el llinatge miogènic durant el desenvolupament i en l'edat adulta.

El gen ANKK1 ha estat àmpliament relacionat amb trastorns neuropsiquiàtrics i endofenotips dopaminèrgics en el cervell. No obstant això, la funció de la seua proteïna és encara desconeguda. La localització del gen ANKK1 en un clúster genòmic conservat al llarg de l'evolució que podria estar implicat en neurogènesi, i l'expressió de la seua proteïna en progenitors neurals i la seua relació amb el cycle cel·lular, han relacionat aquest gen amb el neurodesenvolupament. ANKK1 pertany a la família Receptor-interacting Proteins (RIP), els membres de la qual participen en la diferenciació de diversos teixits incloent el muscular. L'observació d'ANKK1 en miotúbuls embrionaris murins ens va portar a plantejar-nos la hipòtesi de la possible participació d'aquesta proteïna en l'origen, el desenvolupament i la regeneració muscular.

Els nostres resultats mostren que ANKK1 és una proteïna que participa en la biologia muscular. Es localitza en precursors miogènics durant el desenvolupament embrionari murí i en les cèl·lules satèl·lit del múscul adult. A més, els estudis *in vitro* utilitzant mioblasts murins i humans mostren un patró específic de la dinàmica de les seues isoformes: les isoformes ANKK1 quinasa (ANKK1-k) i ANKK1 completa (ANKK1-fl) s'expressen en mioblasts i cèl·lules satèl·lit (SCs) quiescents, mentre que només ANKK1-fl està present en miotúbuls i SCs activades. El transport nucli-citoplasmàtic d'ANKK1 a mioblasts durant la diferenciació primerenca es bloqueja mitjançant l'addició de leptomicina B, el que indica que la seua eixida del nucli està mediada per exportines.

En el múscul adult ANKK1 s'expressa en les fibres de contracció ràpida tipus II de metabolisme glicolític. L'activació de la via glicolítica en mioblasts murins incrementa l'expressió d'*Ankk1*. Tot això confirma la relació entre l'expressió d'ANKK1 i el metabolisme glicolític i explica la localització específica de la proteïna en fibres musculars de contracció ràpida. També s'ha investigat la localització d'ANKK1 en músculs de pacients amb diferents distròfies musculars. Els mioblasts de pacients amb distròfia muscular de Duchenne (DMD) presenten una expressió alterada d'ANKK1. La disminució d'ANKK1 nuclear en aquests mioblasts s'associa amb un estadi cel·lular més indiferenciat, definit per l'increment d'expressió de PAX7. Paral·lelament, en biòpsies procedents de pacients amb diferents distròfies musculars, l'expressió d'ANKK1 s'associa amb poblacions cel·lulars regeneratives, és a dir, SCs i fibres regeneratives. En quant a l'estudi de la seua funció, s'ha investigat la participació d'ANKK1 en el cycle cel·lular. La sobreexpressió de les variants polimòrfiques d'ANKK1 (A1-A2) en cèl·lules HeLa incrementa la velocitat de progressió del cycle cel·lular, mentre que la sobreexpressió de la isoforma catalíticament inactiva (K51R) la disminueix. En tots els casos, el percentatge de cèl·lules que arriba a la mitosi està reduït. Tot això indica que l'expressió d'ANKK1 afecta tant la progressió del cycle cel·lular com al nombre de cèl·lules que completen el cycle.

Finalment, hem estudiat l'activitat quinasa d'ANKK1. En les condicions estudiades, no s'ha detectat aquesta activitat *in vitro*. No obstant això, atès que és una RIP quinasa i el seu domini quinasa és homòleg a la resta dels membres de la família RIP, no podem descartar que ANKK1 presente aquesta activitat.

En resum, aquesta tesi doctoral mostra per primera vegada la participació de la proteïna ANKK1 en la biologia muscular des del desenvolupament embrionari fins al múscul de l'adult. Sens dubte, ANKK1 és una proteïna candidata a ser estudiada com a biomarcador de malaltia muscular.

Paraules clau: ANKK1, cèl·lules satèl·lit, mioblasts, miotúbuls, miogènesi, fibres de contracció ràpida, regeneració muscular, biomarcador.