



"Una manera de hacer Europa"

## Identificación del proyecto

Papel del estrés del retículo endoplásmico y PARP en el potencial regenerativo muscular en la sarcopenia asociada a la EPOC y la caquexia cancerosa: implicaciones terapéuticas (EXPTE. PI18/00075)

## Descripción del proyecto

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), causa importante de mortalidad, afecta a otros órganos aparte de los pulmones. Se estima que un 33% de los pacientes tienen disfunción muscular (DM, debilidad cuádriceps) que suele acompañarse de pérdida de masa muscular (sarcopenia) y/o pérdida de peso corporal (caquexia), que son indicadores de mal pronóstico. Nuestro grupo ha contribuido ampliamente a la identificación de mecanismos implicados en la DM y sarcopenia de pacientes con EPOC grave y en pacientes con caquexia cancerosa. En estudios con ratones se ha mostrado que el estrés del retículo endoplásmico (ER) y la respuesta a proteínas mal plegadas (unfolding protein response, UPR) están implicados en la sarcopenia/caquexia y que alteraciones en dichos mecanismos dificultan la reparación y regeneración muscular. La actividad de enzimas poli ADP ribosa polimerasas (PARP) está implicada en el proceso de desgaste muscular en la caquexia cancerosa y otros modelos de atrofia muscular (ratones transgénicos PARP-1 y PARP-2), y su inhibición favorece la regeneración muscular tras el daño. La mayoría de estudios se ha centrado en el análisis de las vías catabólicas de pérdida de masa muscular. Hipótesis: Se desconoce si el proceso de reparación y regeneración muscular están alterados en los pacientes EPOC con sarcopenia/caquexia y si los inhibidores farmacológicos de actividad PARP-1/2 pueden revertir la sarcopenia mediante UPR y favoreciendo la regeneración.

Objetivos: Se establecen 2 subproyectos: Estudiar marcadores de actividad PARP, UPR, reparación y regeneración muscular en 1) el vasto lateral (VL) pacientes con EPOC con sarcopenia/caquexia, pacientes con caquexia cancerosa y sujetos control (transversal, casos-controles) y 2) en gastrocnemio y soleo de ratones Balb/ c (modelo de caquexia cancerosa pulmonar) y ratones C57BL/6J (inmovilización, atrofia por desuso) con y sin tratamiento con inhibidores de PARP-1/2 (Rucaparib y Niraparib separadamente). Métodos: En todos los músculos (ambos subproyectos) se determinarán niveles de expresión proteica, génica y localización/contajes (celulares) de marcadores de UPR, señalización, proteólisis, autofagia, apoptosis, células satélite, reparación y regeneración muscular, fenotipo fibrilar (proporciones y tamaños) y daño sistémico (troponina I, sangre), mediante técnicas como RT-qPCR, western-blot, ELISA e histológicas (óptica y electrónica) como las más destacables.

## Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

123.420,0

**Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"**