

CHOROBA McARDLE’A: PATOGENEZA I PERSPEKTYWY TERAPII

McARDLE DISEASE: PATHOGENESIS AND THERAPY PERSPECTIVES

Marta MIGOCKA-PATRZAŁEK, Anna KOSIERADZKA,
Damian LEWANDOWSKI, Ewelina POSYNIĄK,
Magda DUBIŃSKA-MAGIERA, Małgorzata DACZEWSKA

Zakład Biologii Rozwoju Zwierząt, Instytut Biologii Eksperymentalnej,
Uniwersytet Wrocławski

Streszczenie: Choroba McArdle’a (glikogenoza typu V) jest recesywną chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie, recesywnie, spowodowaną mutacjami w genie kodującym mięśniową izoformę fosforylasy glikogenu (*PYGM*). Dotychczas poznano ponad 150 różnych mutacji genu *PYGM*, w wyniku których następuje zaburzenie glikogenolizy w komórkach mięśni pacjentów. Dwie najczęściej występujące mutacje to p.R50X powodująca przedwczesne zakończenie translacji białka oraz zmieniająca funkcjonowanie enzymu mutacja p.G205S. Osoby dotknięte schorzeniem cierpią na obniżoną zdolność do wzmożonego wysiłku fizycznego, przedwczesne zmęczenie, przykurcze oraz ból i uszkodzenia mięśni prowadzące niekiedy do mioglobinurii. Obecnie nie ma skutecznej metody leczenia, chociaż regularne aerobowe ćwiczenia o średniej intensywności wpływają na złagodzenie przebiegu choroby. Dotychczas opracowano kilka modeli badawczych, zarówno zwierzęcych, jak i linii komórkowych, jednak wszystkie cechują się pewnymi ograniczeniami. Perspektywy dalszych badań stanowią zwierzęce modele tej choroby, wśród których danio pręgowane wyróżnia się wieloma cechami ułatwiającymi poszukiwanie i analizę nowych leków.

Słowa kluczowe: choroba McArdle’a, glikogenoza typu V

Summary: McArdle disease (glycogen storage disease V) is inherited in an autosomal recessive manner metabolic disorder resulting from mutations in the gene responsible for encoding muscle glycogen phosphorylase (*PYGM*) protein. Over 150 different mutations, causing defects in glycogenolysis within skeletal muscle cells have been identified so far, in the *PYGM* gene. The two most common mutations are a premature termination codon p.R50X and a missense mutation p.G205S. People affected complain of exercise intolerance with premature fatigue, cramps, myalgia and episodic myoglobinuria. At present, there is no effective treatment for the disorder, although regular aerobic exercise may be beneficial. Several research models, both animals and cell lines, have been

developed so far, but they all have some limitations. Animal models of McArdle disease are a promising perspective for further research. Especially in zebrafish we can distinguish many useful features which facilitate drug screening.

Key words: McArdle disease, glycogen storage disease V

WSTĘP

Pierwszy przypadek pacjenta cierpiącego na ból mięśni pojawiający się po ćwiczeniach fizycznych został opisany w 1951 roku przez Brian'a McArdle'a [50]. Objawy, takie jak następujące po wysiłku osłabienie mięśni i ich skurcze ustępowały po odpoczynku. We krwi pacjenta nie odnotowano, zwykłego w sytuacji prawidłowej, zwiększenia poziomu mleczanu i pirogronianu. Obserwacje te pozwoliły na postawienie hipotezy mówiącej, że przyczyna choroby jest związana z nieprawidłowym metabolizmem glikogenu. Dalsze badania wykazały, że istotnie bezpośrednią przyczyną choroby są zaburzenia glikogenolizy spowodowane brakiem mięśniowej fosforylasy glikogenu [53, 69]. Choroba McArdle'a należy do chorób o podłożu genetycznym, dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Schorzenie to dotyka średnio jedną na 100 000-167 000 osób [62, 68]. Jest to najczęstsza glikogenoza występująca w tkance mięśniowej [4]. Najczęściej używana nazwa dla tego schorzenia, choroba McArdle'a, pochodzi od nazwiska jego odkrywcy. W terminologii funkcjonują również takie określenia jak glikogenoza typu V (ang. *glycogenosis type V*), choroba spichrzeniowa glikogenu typu V (ang. *Glycogen Storage Disease type V*, GSDV), zespół braku miofosforylasy (ang. *myophosphorylase deficiency*), zespół braku mięśniowej fosforylasy glikogenu (ang. *muscle glycogen phosphorylase deficiency*), czy z użyciem międzynarodowego skrótu pochodzącego od anglojęzycznej nazwy genu kodującego enzym (*PYGM*) – zespół niedoboru enzymu kodowanego przez *PYGM* (ang. *PYGM deficiency*) (nr 232600 w bazie chorób dziedzicznych Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®) [58].

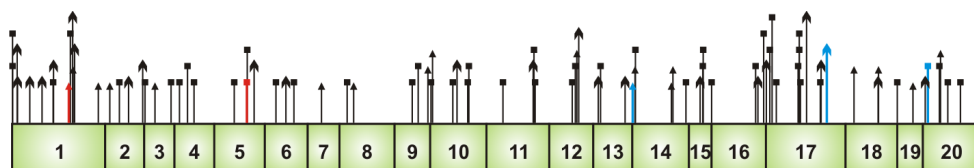
PRZYCZYNY I MECHANIZM

Prawidłowa praca mięśni szkieletowych wymaga stałego dostępu do źródła energii. W zależności od stopnia natężenia wysiłku fizycznego mięśnie używają w tym celu różnych substratów. W stanie spoczynku mięśnie zużywają głównie energię uzyskiwaną z kwasów tłuszczowych. W stanie średniego i dużego wysił-

ku fizycznego źródłem energii niezbędnej do pracy mięśni jest glikogen, który rozkładany jest w procesie glikogenolizy [20].

Glikogenoliza jest to proces metaboliczny zachodzący w mięśniach i wątrobie, podczas którego glikogen jest przekształcany w glukozo-1-fosforan. Proces ten nasila się w okresie głodu i podczas intensywnego wysiłku fizycznego. W glikogenolizie bierze udział m.in. fosforylaza glikogenu (EC 2.4.1.1). Enzym ten, należący do klasy transferaz, rozбивa wiązania α -1,4-glikozydowe w cząsteczce glikogenu uwalniając glukozo-1-fosforan, który następnie ulega dalszym przemianom metabolicznym [20].

W ludzkim organizmie występują trzy izoformy fosforylasy glikogenu, kodowane przez odrębne geny leżące w obrębie trzech różnych chromosomów. Gen kodujący fosforylazę glikogenu ulegający ekspresji głównie w wątrobie określane jest skrótem *PYGL* (ang. *Phosphorylase, Glycogen, Liver*), w mózgu *PYGB* (ang. *Phosphorylase, Glycogen, Brain*), natomiast w mięśniach szkieletowych *PYGM* (ang. *Phosphorylase, Glycogen, Muscle*). Gen *PYGM* ma długość około 14,2 kbp i zawiera 20 eksonów składających się na rejon kodujący o długości 2529 nukleotydów. *PYGM* umożliwia ekspresję białka miofosforylasy składającego się z 842 aminokwasów [4].



RYCINA 1. Analiza występowania mutacji wywołujących chorobę McArdle'a (choroba spichrzeniowa typu V) w eksonach genu *PYGM* kodującego mięśniową izoformę fosforylasy glikogenu. Oznaczenia typów mutacji: substytucja ■, delecja ^, mutacja nonsensowna ▲. Kolorem czerwonym zaznaczono mutacje o najwyższej częstości występowania w populacji ludzkiej; kolor niebieski wskazuje mutacje, których częstość jest podwyższona tylko w niektórych grupach etnicznych. Na schemacie nie zaznaczono mutacji powiązanych z chorobą McArdle'a występujących w intronach genu *PYGM*. Dystrybucja mutacji nie wskazuje na występowanie regionów o podwyższonej częstości występowania mutacji tzw. „hot spot” [3, 7, 11-16, 19, 21-23, 26-28, 32-34, 39-44, 46, 52, 59, 63, 64, 72-76, 78, 81, 83]

FIGURE 1. Mutation analysis of the *PYGM* gene exons, encoding muscle isoform of glycogen phosphorylase, in patients with McArdle disease (glycogen storage disease type V). The *PYGM* gene encodes a muscle isoform of glycogen phosphorylase. Different types of mutations are identified in the following manner: substitution ■, deletion ^, nonsense mutation ▲. Red color indicates mutations occurring with a significantly higher frequency in the human population. Blue color indicates mutations whose frequency is increased only in certain ethnic groups. The diagram does not include mutations associated with McArdle disease occurring in introns of the *PYGM* gene. Distribution of mutations within the gene suggests that there are no “hot spot” regions [3, 7, 11-16, 19, 21-23, 25-27, 31-33, 38-43, 45, 51, 58, 62, 63, 71-75, 77, 79, 81]

Zespół braku mięśniowej fosforylasy glikogenu, czyli choroba McArdle'a, spowodowany jest mutacjami występującymi w obu allelach genu *PYGM* [37]. Mutacje w tym genie mogą spowodować ograniczenie lub zatrzymanie aktywności enzymatycznej, zaburzyć oddziaływanie pomiędzy dimerami enzymu, wpływać na wiązanie się substratu, efektorów i/lub inhibitorów, skrócić długość białka czy też wpływać na proces obróbki i składania mRNA miofosforylasy. Najczęstszą mutacją występującą w populacji białej (ang. *Caucasian population*) jest mutacja typu „nonsens”, umiejscowiona w eksonie 1 (p.R50X). Tranzycja cytozyny w tyminę (c. 148C>T) powoduje przedwczesne pojawienie się kodonu STOP [56]. Mutacja p.R50X jest badana jako pierwsza w przypadku podejrzenia choroby McArdle'a u pacjenta wywodzącego się z populacji białej. Drugą pod względem częstości występowania w tej populacji, jest mutacja c.613G>A powodująca podstawienie aminokwasowe p.G205S. Mutacja ta występuje w domenie zaangażowanej w wiązanie glikogenu oraz tetrameryzację enzymu i skutkuje wytworzeniem nieaktywnej enzymatycznie formy białka [4, 47, 56]. Analizę występowania mutacji wywołujących chorobę McArdle'a przedstawiono na rycinie 1. Na rycinie uwzględniono jedynie mutacje obecne w sekwencjach eksonów. Warto nadmienić, że wśród mutacji powiązanych z patogenezą choroby McArdle'a są również mutacje występujące w intronach, powodujące zaburzenia w składaniu RNA (ang. *splice mutation*) [23, 80].

OBJAWY KLINICZNE

Wkrótce po pierwszym opisie glikogenozy typu V przez McArdle'a (1951) [15] pojawiły się kolejne opisy tego schorzenia [9, 18, 60]. Rozwój medycyny i metod badawczych pozwolił na ustalenie szeregu cech charakterystycznych (zarówno molekularnych, histologicznych jak i klinicznych) pozwalających na diagnozowanie choroby.

Istnieje zespół charakterystycznych objawów klinicznych, które występują w chorobie McArdle'a, jednak warto podkreślić, że u pacjentów występuje indywidualna zmienność (m. in. czas pojawienia się oraz nasilenie dolegliwości) [37]. Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej w dzieciństwie, jednak choroba często diagnozowana jest dopiero po 30. roku życia. Prawie wszyscy pacjenci skarżą się na obniżoną zdolność do podejmowania wysiłku fizycznego. Wynika to z braku możliwości pozyskiwania energii z glikogenu mięśniowego ze względu na niedobór miofosforylasy, enzymu niezbędnego w tym procesie. Kolejne typowe objawy występujące tuż po rozpoczęciu aktywności fizycznej to osłabienie oraz sztywność i przykurcze mięśni, które mijają po zaprzestaniu ćwiczeń lub zmniej-

szeniu ich intensywności [24, 57, 65, 78]. Niekiedy wymienionym objawom towarzyszy uszkodzenie lub nawet martwica mięśni [18, 54, 57]. Prowadzi to do rhabdomyolizy, czyli uszkodzenia tkanki mięśniowej poprzecznie prążkowanej, w wyniku której w krwioobieg podwyższa się poziom mioglobiny oraz kinazy kreatynowej [48]. Znacząco podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi (powyżej 1000 U/l) jest często skorelowany z występowaniem mioglobinurii (obecność mioglobiny w moczu) obserwowanej po wysiłku fizycznym u około 60% pacjentów [54]. Głównym zagrożeniem dla osób cierpiących na chorobę McArdle'a, u których występuje rhabdomyoliza, jest niewydolność nerek (około 30% pacjentów), jednakże przypadki przewlekłej niewydolności nerek są odnotowywane rzadko [18, 37, 54].

U pacjentów dotkniętych chorobą McArdle'a, obserwowany jest objaw nazywany fenomenem „drugiego oddechu” (ang. „*second wind*” *phenomenon*) [60]. Zjawisko opisywane jest przez pacjentów jako nagła, znacząca poprawa zdolności do wysiłku fizycznego po około 10 minutach od rozpoczęcia aktywności fizycznej. U pacjentów ustępują zmęczenie, problemy z oddychaniem i tachykardią, które pojawiały się na początku podjętego wysiłku fizycznego [60]. Większość pacjentów deklaruje gotowość do ponownego podjęcia wysiłku fizycznego, jeżeli będą mieli możliwość odpoczynku po pojawieniu się pierwszych objawów [19]. Zjawisko to zostało opisane przez około 80% pacjentów, jednak obiektywne obserwacje wykazały, że występuje ono u wszystkich chorych. Pojawienie się „drugiego oddechu” wynika z rozszerzenia się naczyń krwionośnych podczas rozgrzewki, czego skutkiem jest lepsze ukrwienie tkanki mięśniowej i wydajniejsze zaopatrzenie mięśni w glukozę [22, 30].

Częstym objawem występującym u pacjentów cierpiących na chorobę McArdle'a jest osłabienie i zanik mięśni, zwłaszcza mięśni bliższych. Znane są przypadki chorych, u których objawy przypominały dystrofię twarzowo-łopatkowo-ramienną (ang. *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*, FSHD). Badania tych pacjentów, przy użyciu tomografii komputerowej, wykazały nacieki tkanki tłuszczowej w mięśniach obręczy barkowej oraz miednicznej [37, 65]. Analizy histologiczne i histochemiczne mięśni uwiaryściły liczne, wypełnione glikogenem, podsarkomale wakuole [54, 65]. Kolejnym szczególnym przypadkiem jest 61-letni pacjent, u którego zaobserwowano szereg dodatkowych, nietypowych objawów. Były to m. in. dystrofia mięśni obręczy barkowej i mięśni przykręgosłupowych na całej długości tułowia oraz zastąpienie tkanki mięśniowej przez tkankę tłuszczową w całej muskulaturze przykręgosłupowej [82]. Należy podkreślić, że ekstremalne oznaki glikogenozy typu V występują niezwykle sporadycznie, podobnie jak przypadki śmiertelne. Jedynie Di Mauro i Hartlage (1978) opisali przypadek zgonu 13-letniej dziewczynki, którego przyczyną była niewydolność oddechowa spowodowana prawdopodobnie chorobą McArdle'a [18, 50, 82].

MODELE BADAWCZE

Modele badawcze pełnią ważną rolę w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw choroby McArdle'a na poziomie molekularnym. Do tej pory opisano kilka modeli badawczych choroby, z których każdy dostarczył nowych informacji na temat tego schorzenia.

Po raz pierwszy zwierzęcy przypadek choroby McArdle'a opisano u cielaka rasy Charolais [5]. Zwierzę wykazywało znaczne ograniczenia w długości trwania oraz intensywności podejmowanego wysiłku fizycznego. Badania ujawniły ostrą rhabdomyolizę oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Analiza materiału genetycznego zwierzęcia wykazała mutację punktową w genie *PYGM*. Mutacja c.489C>T spowodowała podstawienie aminokwasowe argininy na tryptofan. Arginina kodowana przez triplet, w obrębie którego doszło do mutacji, jest wysoce konserwatywnym aminokwasem we wszystkich trzech izoformach enzymu u wielu gatunków zwierząt [77]. Dalsze badania potwierdziły znacznie obniżony poziom miofosforylasy w analizowanym organizmie, w porównaniu do typu dzikiego. Wyniki te wskazują na szybką degradację zmutowanego enzymu. Z kolei heterozygotyczne cielę posiadające mutację tylko w jednym z alleli genu *PYGM*, nie uzewnętrzniało żadnych patologicznych objawów, co potwierdziło recesywny charakter choroby McArdle'a [5, 71].

Drugi spontaniczny zwierzęcy model choroby McArdle'a opisano u owcy rasy Merino. Podobnie jak w pierwszym przypadku u owcy stwierdzono znacznie obniżoną wydolność organizmu w testach fizycznych. Wykonane biopsje mięśni wskazywały na brak aktywności mięśniowej izoformy fosforylasy glikogenu, co powodowało odkładanie się ziaren glikogenu w mięśniach. W opisywanym przypadku w genie *PYGM* wystąpiła mutacja punktowa, która spowodowała zmianę ramki odczytu oraz przedwczesne zakończenie transkrypcji mRNA. Bezpośrednią przyczyną glikogenozy typu V owcy było skrócenie miofosforylasy o 31 aminokwasów [70].

W roku 2012 grupa badawcza pod kierunkiem Nogales-Gadea wprowadziła dodatkowy gen (ang. *knock-in*) do genomu myszy, tworząc pierwszy indukowany model zwierzęcy choroby McArdle'a. Uzyskany w ten sposób homozygotyczny organizm prezentował obserwowaną najczęściej u pacjentów populacji białej mutację p.R50X genu *PYGM*, powodującą przedwczesną terminację translacji. Analizy biochemiczne oraz molekularne ekstraktów mięśni wykazały całkowity brak mięśniowej izoformy fosforylasy glikogenu. W mięśniach odkładał się glikogen w postaci ziaren. Zmutowany organizm, podobnie jak pacjenci cierpiący na chorobę McArdle'a, wykazywał indukowaną ćwiczeniami mioglobiniurię, znacznie podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi oraz obniżoną wydolność organizmu w testach sprawnościowych w porównaniu do typu dzikiego. Stworzony model zwierzęcy ma pewne ograniczenia ponieważ pomimo że choroba McArdle'a ma charakter recesywny, to badane heterozygotyczne myszy charakteryzują się również osłabioną wydolnością fizyczną [56].

W badaniach chorób szczególnie cennym narzędziem badawczym są hodowle linii komórkowych uzyskanych z materiału pobranego od pacjentów. Jednak fosforylaza glikogenu w komórkach uzyskanych z biopsji mięśni pacjentów funkcjonuje prawidłowo, mimo że analiza materiału wyjściowego wykazuje całkowity brak jej aktywności [17, 44, 50, 66]. Prawidłowe działanie fosforylasy glikogenu w komórkach mięśniowych *in vitro* wynika z aktywacji ekspresji genów kodujących izoforny enzymu niespecyficzne dla tkanki mięśniowej, czyli izoforny mózgowej i wątrobowej [54]. Wydaje się więc, że komórki uzyskane za pomocą biopsji mięśni są pozbawione w hodowli *in vitro* mechanizmów tkankowo-specyficznej kontroli ekspresji genów, tak jak ma to miejsce w organizmie, nie są odpowiednim modelem badawczym choroby McArdle'a. Problemem jest również niski poziom miofosforylasy w hodowlach komórek mięśniowych typu dzikiego, wynikający z ich nieprawidłowego różnicowania się [10].

Ostatnim, stworzonym do tej pory modelem badawczym choroby McArdle'a, są hodowle komórkowe pochodzące z jajnika chomika chińskiego (numer CCL-61 w bazie American Tissue and Cell Collection, ATCC) transfekowane wektorem zawierającym gen mięśniowej fosforylasy glikogenu z mutacją p.R50X lub p.G205S [10]. Zarówno mRNA jak i funkcjonalna miofosforylaza są obecne w badanych liniach komórkowych, mimo wprowadzenia mutacji powodujących brak odpowiednio stabilnego mRNA lub aktywnego białka. Wynika to z wprowadzenia w wektorze m. in. promotora CMV (ang. *Cytomegalovirus*) przed sekwencją cDNA *PYGM*. Użycie sekwencji pozbawionej intronów (cDNA), odpowiedzialnych m. in. za regulację wyrażania genów, oraz promotora CMV pozwoliło na zwiększenie ekspresji miofosforylasy. Zwiększenie ilości mRNA oraz białka umożliwia analizę wpływu potencjalnie leczniczych substancji na ich poziom. Jednak by w pełni zrozumieć mechanizm działania substancji aktywnych oraz ocenić ich wpływ na żywy organizm, niezbędne jest stworzenie modelu *in vivo* choroby McArdle'a.

WSPÓŁCZESNE METODY LECZENIA –FIZJOTERAPIA

Mimo obniżonej zdolności do podejmowania aktywności fizycznej przez pacjentów cierpiących na chorobę McArdle'a współczesne metody leczenia obejmują odpowiednio dobrane zestawy ćwiczeń. Na indywidualnie dobrany trening składają się regularne, aerobowe ćwiczenia o średniej intensywności. Nieforsowne ćwiczenia zalecane są wszystkim pacjentom, niezależnie od wieku czy stopnia zaawansowania choroby. Jedynie ćwiczenia siłowe (statyczne) lub zbyt intensywne, takie jak bieganie czy jazda na rowerze, mogą wywołać bolesne skurcze mięśni oraz zniszczenie włókien mięśniowych [30, 36, 38, 48]. Sama adaptacja pacjentów cierpiących na chorobę McArdle'a do zwiększonego wysiłku fizycznego jest procesem stopniowym, długotrwałym i często powodującym dyskomfort, lecz przynoszącym

zauważalne, pozytywne efekty. Regularne ćwiczenia wpływają na znaczną poprawę jakości życia i obecnie są bardzo często stałym elementem terapii [30, 56, 38, 48].

W całym procesie adaptacji do zwiększonego wysiłku fizycznego, jak również później podczas regularnych ćwiczeń, bardzo ważne jest dostarczenie organizmowi cukrów prostych. Szacuje się, że pacjenci w trakcie rozgrzewki oraz treningu powinni dostarczyć organizmowi cukry proste w postaci glukozy, fruktozy lub specjalnych suplementów w ilości nie mniejszej niż 30-40 g w przypadku osób dorosłych oraz 20 g w przypadku dzieci [61, 79]. Początek treningu wiąże się z bólami mięśni, dusznością i tachykardią [79]. Po kilku minutach u chorych występuje zjawisko „drugiego oddechu” [60]. Objawia się on nagłą poprawą tolerancji na wysiłek fizyczny przy jednoczesnym zaniku objawów obecnych na początku ćwiczeń. Dostarczenie odpowiednich dawek cukru w początkowej fazie treningu pozwala złagodzić wspomniane dolegliwości zapewniając pacjentom większy komfort podczas rozgrzewki [1, 29, 52].

Trening i odpowiednia dieta bogata w węglowodany (w tym cukry proste) białka i witaminy (głównie z grupy B) pozwalają pacjentom prowadzić względnie aktywny tryb życia.

PERSPEKTYWY

Dzięki prowadzonym badaniom przyczyny oraz mechanizm choroby McArdle'a są coraz lepiej poznane, niestety dotychczas nie znaleziono skutecznego leku. Współczesne metody leczenia polegają jedynie na poprawie jakości życia chorych. Jednocześnie prowadzone są poszukiwania skutecznych leków oraz metod leczenia opartych na terapii genowej. Obiecujące wydają się m. in. wyniki badań wstępnych z użyciem walproinianu sodu, który wykazuje właściwości regulatorowe wobec aktywności fosforylasy glikogenu [31, 57].

Perspektywę dla dalszych badań stanowią zwierzęce modele tej choroby. Oprócz już istniejącego modelu mysiego szczególnie użytecznym zwierzęciem modelowym w badaniu choroby McArdle'a może być ryba danio pręgowane (*Danio rerio*). Genom danio charakteryzuje się dużym podobieństwem sekwencji do genomu ludzkiego [6]. Ryba ta wykazuje także szereg korzystnych, pod kątem prowadzenia badań eksperymentalnych cech, takich jak krótki cykl życiowy oraz szybkie wytwarzanie dużej ilości diploidalnych embrionów, które rozwijają się poza organizmem rodzicielskim. Przejrzystość embrionów i larw danio pozwala na przyżyciową obserwację wczesnych etapów rozwoju. W świetle prowadzenia badań zaburzeń funkcjonowania mięśni istotne jest podobieństwo pomiędzy budową mięśni danio a człowieka, także na poziomie molekularnym. Embriony danio cechują się także dużą przepuszczalnością dla związków chemicznych, co w połączeniu ze stosunkowo

łatwą i niedrogą hodowlą, ułatwia poszukiwania nowych leków [8, 25, 35, 49, 66]. Dostępne obecnie zaawansowane techniki eksperymentalne, pozwalają na wprowadzenie odpowiednich mutacji bezpośrednio w genie miofosforylasy ryby danio. Stworzony w ten sposób model choroby McArdle'a pozwoliłby na testowanie potencjalnie leczniczych substancji i badanie ich wpływu na funkcjonowanie mięśni w rozwijającym się i dorosłym organizmie.

PODZIĘKOWANIA

Publikacja jest współfinansowana ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach projektów „Rozwój potencjału i oferty edukacyjnej Uniwersytetu Wrocławskiego szansą zwiększania konkurencyjności Uczelni”, „Akademia Rozwoju – kluczem wzmocnienia kadr polskiej gospodarki” oraz ze środków przeznaczonych na działalność statutową (1068/S/IBE/2015)

LITERATURA

- [1] ANDERSEN ST, HALLER RG, VISSING J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol* 2008; **65**: 786-789.
- [2] ANDERSEN ST, VISSING J. Carbohydrate – and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1359-1363.
- [3] ANDREU AL, BRUNO C, TAMBURINO L, GAMEZ J, SHANSKE S, CERVERA C, NAVARRO C, DIMAURO S. A new mutation in the myophosphorylase gene (Asn684Tyr) in Spanish patient with mcArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1999; **9**: 171-173.
- [4] ANDREU AL, NOGALES-GADEA G, CASSANDRINI D, ARENAS J, BRUNO C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol* 2007; **26**: 53-57.
- [5] ANGELOS S, VALBERG SJ, SMITH BP, MCQUARRIE PS, SHANSKES, TSUJINO S, DI MAURO S, GARDINET GH. Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in 6 related Charolais cattle. *Muscle Nerve* 1995; **18**: 736-740.
- [6] BARBAZUK WB, KORF I, KADAVI C, HEYEN T, TATE S, WUN E, BEDELL JA, MCPHERSON JD, JOHNSON SL. The syntenic relationship of the zebrafish and human genomes. *Genome Res* 2000; **10**: 1351-1358.
- [7] BARTRAM C, EDWARDS RH, CLAUGUE J, BEYNON RJ. McArdle's disease: a rare frameshift mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene. *Biochim Biophys Acta* 1994; **1226**: 341-343.
- [8] BASSETT DI, CURRIE PD. The zebrafish as a model for muscular dystrophy and congenital myopathy. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 265-720.
- [9] BERGSTROM J. Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; **35**: 609-616.
- [10] BIRCH KE, QUINLIVAN RM, MORRIS GE. Cell models for McArdle disease and aminoglycoside-induced read-through of a premature termination codon. *Neuromuscular Disord* 2013; **23**: 43-51.
- [11] BRUNO C, LOFBERG M, TAMBURINO L, JANKALA H, HADJIGEORGIOU GM, ANDREU AL, AHANSKE S, SOMER H, DIMAURO S. Molecular characterization of McArdle's disease in two large Finnish families. *J Neurol Sci* 1999a; **162**: 121-125.

- [12] BRUNO C, TAMBURINO L, KAWASHIMA N, ANDREUS AL, SHANSKE S, HADJIGEORGIOU GM, KAWASHIMA A, DIMAURO S. A nonsense mutation in the myophosphorylase gene in Japanese family with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1999b; **9**: 34-37.
- [13] BRUNO C, LANZILLO R, BIEDI C, IDICICCO L, MONETTI C, SANTORO L. Two new mutations in the myophosphorylase gene in Italian patients with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 498-500.
- [14] BRUNO C, CASSANDRINI D, MARTINUZZI A, TOSCANO A, MOGGIO M, MORANDI L, SERVIDEI S, MONGINI T, ANGELINI C, MUSUMECI O, COMI GP, LAMPERTI C, FILOSTO M, ZARA F, MINETTI C. McArdle disease: the mutation spectrum of PYGM in a large Italian cohort. *Hum Mutat* 2006; **27**: 718.
- [15] DESCHAUER M, OPALKA JR, LINDNER A, ZIERZ S. A novel nonsense mutation (R269X) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease. *Mol Genet Metab* 2001; **74**: 489-491.
- [16] DESCHAUER M, HERTEL K, ZIERZ S. Two novel mutations in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease. *Muscle Nerve* 2003; **27**: 105-107.
- [17] DI MAURO S, ARNOLD S, MIRANDA A, ROWLAND LP. McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture—a fetal isoenzyme. *Ann Neurol* 1978; **3**: 60-66.
- [18] DI MAURO S, HARTLAGE PL. Fatal infantile form of muscle phosphorylase deficiency. *Neurology* 1978; **28**: 1124-1129.
- [19] DI MAURO S, ANDREU AL., BRUNO C, HADJIGERGIU GM. Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* 2002; **2**: 189-196.
- [20] DI MAURO S. Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 2007; **26**: 35-41.
- [21] GAMEZ J, FERNANDEZ R, BRUNO C, ANDREU AL, CERVERA C, NAVARRO C, SHWARTZ S, DIMAURO S. A new mutation in the regulatory domain of the myophosphorylase gene affecting protein dimer contact. *Muscle Nerve* 1999; **22**: 1136-1138.
- [22] GAMEZ J, RUBIO JC, MARTIN MA, FERNANDEZ-CADENAS I, GARCIA-ARUMI E, ANREU AL, ARENAS J. Two novel mutations in the muscle glycogen phosphorylase gene in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2003; **28**: 380-382.
- [23] GARCIA-CONSUEGRA I, RUBIO JC, NOGALES-GADEA G, BAUSTISTA J, JIMENEZ S, CABELLO A, LUCIA A, ANDREU AL, ARENAS J, MARTIN MA. Novel mutations in patients with McArdle disease by analysis of skeletal muscle mRNA. *Med Genet* 2009; **46**: 198-202.
- [24] GURGEL-GIANNETTI J, NOGALES-GADEA G, VAN DER LINDEN JR H, BELLARD TMR, FILHO GB, GIANNETTI AV, DE CASTRO CONCENTINO EL, VAIZOF M. Clinical and Molecular Characterization of McArdle's Disease in Brazilian Patients. *Neuromol Med* 2013; **15**: 470-475.
- [25] GIBBS EM, HORSTICK EJ, DOWLING JJ. Swimming into prominence: the zebrafish as a valuable tool for studying human myopathies and muscular dystrophies. *FEBS J* 2013; **17**: 4187-4197.
- [26] HADJIGEORGIOU GM, PAPADIMITROU A, MUSUMECI O, PATERAKIS K, SHANSKE S, DIMAURO S. A new stop codon mutation (Y52X) in the myophosphorylase gene in a Greek patient with McArdle's disease. *J Neurol Sci* 2002; **194**: 83-86.
- [27] HADJIGEORGIOU GM, SADEH M, MUSUMECI O, DABBY R, DE GILORAMI L, NAINI A, PAPADIMITROU A, SHANSKE S, DIMAURO S. Molecular genetic study of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) in two Yemenite-Jewish families. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 824-827.
- [28] HAIMI COHEN Y, SHALVA N, MARKUS-EIDLITZ T, SADEH M, DABBY R, WEINTRAUB Y, PODE-SHAKKED B, ZEHARIA A, ANIKSTER Y. McArdle disease: a novel mutation in Jewish families from the Caucasus region. *Mol Genet Metab* 2012; **106**: 379-381.
- [29] HALLER RG, VISSING J. Spontaneous 'second wind' and glucose-induced second 'second wind' in McArdle disease: oxidative mechanisms. *Arch Neurol* 2002; **59**: 1395-1402.
- [30] HALLER RG, WYRICK P, TAIWASSALO T, VISSING J. Aerobic conditioning; an effective therapy in McArdle's disease. *Ann Neurol* 2006; **59**: 922-928.
- [31] HOWELL JM, DUNTON E, CREED KE, QUINLIVAN R, SERWY C. Investigating sodium valproate as a treatment for McArdle disease in sheep. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 111-119.
- [32] HUI-HUI W, NAI-JIA L, ZI-HUI T, WEN J. A novel mutation in the PYGM gene resulting in McArdle disease. *J Endocr Disord* 2014; **1**: 1-3.

- [33] ISACKSON PJ, TARNOPLOSKY M, VLADUTIU GD. A novel mutation in the PYGM gene in a family with pseudo-dominant transmission of McArdle disease. *Mol Genet Metab* 2005; **85**: 239-242.
- [34] KUBISCH C, WICKLEIN EM, JENTSCH TJ. Molecular diagnosis of McArdle disease: revised genomic structure of myophosphorylase gene and identification of a novel mutation. *Hum Mutat* 1998; **12**: 27-32.
- [35] LIESCHKE GJ, CURRIE PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Genet* 2007; **8**, 353-367.
- [36] LUCIA A, MATE-MUNOZ JL, PEREZ M, FOSTER C, GUTIERREZ E, ARENAS J. Double trouble (McArdle's disease and myasthenia): how can exercise help? *Muscle Nerve* 2007; **35**: 125-128.
- [37] LUCIA A, NOGALES-GADEA G, PEREZ M, MARTIN M, ANDREU AL, ARENAS J. McArdle disease: what do neurologists need to know? Nature clinical practice. *Neurology* 2008; **4**: 568-577.
- [38] LUCIA A, QUINLIVAN R, WAKELIN A, MARTIN MA, ANDREU AL. The "McArdle paradox": exercise is a good advice for the exercise intolerant. *Br J Sports Med* 2012; **47**: 728-729.
- [39] MANUSCO M, FILOSTO M, TSUJINO S, LAMPERTI C, SHANSKE S, COGUET M, DESNUELLE C, DIMAURO S. Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in a infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes. *Arch Neurol* 2003; **60**: 1445-1447.
- [40] MARTIN MA, RUBIO JC, CAMPOS Y, RICOY JR, CABELLO A, ARENAS J. A homozygous missense mutation (A659D) in the myophosphorylase gene in Spanish patient with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 2000; **10**: 447-449.
- [41] MARTIN MA, RUBIO JC, CAMPOS Y, VILCHEZ J, CABELLO A, ARENAS J. Two homozygous mutations (R193W and 794/795 delAA) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle's disease. *Hum Mutat* 2000; **15**: 294.
- [42] MARTIN MA, RUBIO JC, BUCHBINDER J, FERNANDEZ-HOJAS R, DEL HOYO P, TEJEIRA S, GAMEZ J, NAVARRO C, FERNANDEZ JM, CABELLO A, CAMPOS Y, CERVERA C, CULEBRAS JM, ANDREAU AL, FLETTERICK R, ARENAS J. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* 2001a; **50**: 574-581.
- [43] MARTIN MA, RUBIO JC, GARCIA A, FERNANDEZ MA, CAMPOS Y, KRAWCZAK M, COOPER DN, ARENAS J. Resolution of mispaired secondary structure intermediate could account for a novel microinsertion/deletion (387 insA/del 8 bp) in the PYGM gene causing McArdle's disease. *Clin Genet* 2001b; **59**: 48-51.
- [44] MARTIN MA, RUBIO JC, WEYERS RA, VAN ENGELEN BG, STEENBERGEN GC, VAN DIGGELEN OP, DE VISSER M, DE DIE-SMULDERS C, BLAZQUEZ A, ANDREAU AL, ARENAS J. Molecular analysis of myophosphorylase deficiency in Dutch patients with McArdle's disease. *Ann Hum Genet* 2004; **68**: 17-22.
- [45] MARTINUZZI A, VERGANI L, CARROZZO R, FANIN M, BARTOLONI L, ANGELINI C, ASKANAS V, ENGEL WK. Expression of muscle-type phosphorylase in innervated and aneural cultured muscle of patients with myophosphorylase deficiency *J Clin Invest* 1993; **92**: 1774-1780.
- [46] MARTINUZZI A, TSUJINO S, VERGANI L, SCHIEVANE G, CADALDINI M, BARTOLONI L, FANIN M, SICILIANO G, SHANSKE S, DIMAURO S, ANGELINI C. Molecular characterization of myophosphorylase gene (McArdle's disease). *J Neurol Sci* 1996; **137**: 14-19.
- [47] MARTINUZZI A, SCHEIVANO G, NASCIMBENI A, FANIN M. McArdle's Disease. *Am J Pathol* 1999; **154**: 1893-1897.
- [48] MATE-MUNOZ JL, MORAN M, PEREZ M, CHAMORRO-VINA C, GOMEZ-GALLEGO F, SANTIAGO C, CHICHARRO L, FOSTER C, NOGALES GADEA G, RUBIO JC, ANDREU AL, ARENAS J, LUCIA A. Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. *Clin J Sport Med* 2007; **17**: 297-303.
- [49] MAVES L. Recent advances using zebrafish animal models for muscle disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2014; **9**: 1033-1045.
- [50] MCARDLE B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; **10**: 13-33.
- [51] MEINHOFFER MC, ASKANAS V, PROUX-DAEGELE D, DREYFUS JC, ENGEL WK. Muscle-type phosphorylase activity present in muscle cells muscle from patients with McArdle's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; **78**: 663-668

- [52] MITEFF F, POTTER HC, ALLEN J, TEOH H, ROXBURGH R, HUTCHINSON DO. Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *J Clin Neurosci* 2011; **18**: 1055-1058.
- [53] MOMMAERTS WF, ILLINGWORTH B, PEARSON CM, GUILLORY RJ, SERAYDARIAN K. A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1959; **45**: 791-797.
- [54] NADAJ-PAKLEZA A, VINCITORIO CM, LAFORET P, EYMARD B, DION E, TEJEIRA S, VIETEZ I, JEANPIERRE M, NAVARRO C, STOJKOVIC T. Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 350-357.
- [55] NOGALES-GADEA G, MORMENEO E, GARCIA-CONSUEGRA I, RUBIO JC, OROZOCO A, ARENAS J, MARTIN MA, LUCIA A, GOMEZ-FOIX AM, MARTI R, ANDREU AL. Expression of glycogen phosphorylase isoforms cultured muscle from patients with McArdle's disease carrying the p.R771PfsX33 PYGM mutation. *PLoS One* 2010; **5**: e13164.
- [56] NOGALES-GADEA G, PINOS T, LUCIA A, ARENAS J, CAMARA Y, BRULL A, DE LUNA N, MARTIN MA, GARCIA-ARUMI E, MARTI R, ANDREU AL. Knock-in mice for the R50X mutation in the PYGM gene present with McArdle disease. *Brain* 2012; **135**: 2048-2057.
- [57] NOGALES-GADEA G, SANTALLA A, BRULL A, DE LUNA N, LUCIA A, PINOS T. The pathogenomics of McArdle disease-genes, enzymes, models, and therapeutic implications. *J Inherit Met Dis* 2014; **38**: 221-230.
- [58] Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM[®]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2015. World Wide Web URL: <http://omim.org/>
- [59] PARADAS C, FERNANDEZ-CADENAS I, GALLARDO E, LLIGE D, ARENAS J, ILLA I, ANDREU AL. Variable presentation of the clinical phenotype of McArdle's disease in a kindred harbouring a novel compound genotype in the muscle glycogen phosphorylase gene. *Neurosci Lett* 2005; **391**: 28-31.
- [60] PEARSON CM, RIMER DG, MOMMAERTS WF. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *Am J Med* 1961; **30**: 502-517.
- [61] PEREZ M, MATE-MUNOZ JL, FOSTER C, RUBIO JC, ANDREU AL, MARTIN MA, ARENAS J, LUCIA A. Exercise capacity in a child with McArdle disease. *J Child Neurol* 2007; **22**: 880-882.
- [62] QUINLIVAN R, BUCKLEY J, JAMES M, TWIST A, BALL S, DUNO M, VISSING J, BRUNO C, CASSANDRINI D, ROBERTS M, WINER J, ROSE M, SEWRY C. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 1182-1188.
- [63] QUINTANS B, SANCHEZ-ANDRADE A, TEJEIRA S, FERNANDEZ-HOJAS R, RIVAS E, LOPEZ MJ, NAVARRO C. A new rare mutation (691 delCC/InsAAA) in exon 17 of the PYGM gene causing McArdle's disease. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1108-1110.
- [64] RUBIO JC, MARTIN MA, CAMPOS Y, AUCIELLO R, CABELLO A, ARENAS J. A missense mutation W797R in the myophosphorylase gene in Spanish patient with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 129-131.
- [65] RUBIO JC, BARCIA-CONSUEGRA I, NOGALES-GADEA G, BLAZQUEZ A, CABELLO A, LUCIA A, ANDREA AL, ARENAS J, MARTIN M. A proposed molecular diagnostic flowchart for myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in blood samples from Spanish patients. *Hum Mutat* 2007; **28**: 203-204.
- [66] SANTORIELLO C, ZON LI. Hooked! modeling human disease in zebrafish. *J Clin Invest* 2012; **122**: 2337-2343.
- [67] SATO K, IMAI F, HATAYAMA I, ROELOFS RI. Characterization of glycogen phosphorylase isoenzymes present in cultured skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; **78**: 663-668.
- [68] SCALCO RS, CHATFIELD S, GODFREY R, PATTINI J, BEGGS A, BRADY S, WAKELIN A, HOLTON JL, QUINLIVAN R. From exercise intolerance to functional improvement: the *second wind* phenomenon in the identification of McArdle disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; **72**: 538-41.
- [69] SCHMID R, MAHLER R. Chronic progressive myopathy with myoglobinuria: demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959; **38**: 2044-2058.
- [70] TAN P, ALLEN JG, WILTON SD, AKKARI P, HUXTABLE CR, LAING NG. A splice-site mutation causing ovine McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1997; **7**: 336-342.

- [71] TSUJINO S, SHANSKE S, VALBERG SJ, CARDINET GH 3RD, SMITH BP, DIMAURO S. Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1996; **6**:19-26.
- [72] TSUJINO S, SHANSKE S, DIMAURO S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993; **329**: 241-245.
- [73] TSUJINO S, SHANSKE S, GOTO Y, NONAKA I, DIMAURO S. Two mutations, one novel and frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease. *Hum Mol Genet* 1994; **3**: 1005-1006.
- [74] TSUJINO S, SHANSKE S, NONAKA I, ETO Y, MENDELL JR, FENICHEL GM, DIMAURO S. Three new mutations in patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Am J Hum Genet* 1994; **54**: 44-52.
- [75] TSUJINO S, SHANSKE S, MARTINUZZI A. Two novel missense mutations (E654K, L396P) in Caucasian patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Hum Mutat* 1995a; **6**: 276-277.
- [76] TSUJINO S, SHANSKE S, NONAKA I, DIMAURO S. The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Muscle Nerve* 1995b; **3**: 23-27.
- [77] TSUJINO S, SHANSKE S, VALBERG SJ, CARDINET GH 3RD, SMITH BP, DIMAURO S. Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1996; **6**: 19-26.
- [78] VIEITEZ I, TEJEIRA S, FERNANDEZ JM, SAN MILAN B, MIRANDA S, ORTOLANO S, LOUIS S, LAFORET P, NAVARRO C. Molecular and clinical study of McArdle's disease in a cohort of 123 European patients. Identification of 20 novel mutations. *Neuromuscul Disord* 2011; **21**: 817-23.
- [79] VISSING J, HALLER RG. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. *Ann Neurol* 2003; **54**: 539-542.
- [80] VISSING J, DUNO M, SCHWARTZ M, HALLER RG. Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. *Brain* 2009; **132**: 1545-1552.
- [81] VORGERD M, KUBISCH C, BURWINKEL B, REICHMANN H, MORTIER W, TETTENBORN B, PONGRATZ D, LINDEMUTH R, TEGENTHOFF M, MALIN JP, KILIMANN MW. Mutation analysis on myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Ann Neurol* 1998; **43**: 326-331.
- [82] WITTING N, DUNO M, PIRAUD M, VISSING J. Severe axial myopathy in McArdle disease. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 4-6.
- [83] WU Y, WEBER JL, VLADUTIU GD, TARNOPOLSKY MA. Six novel mutations in the myophosphorylase gene in patients with McArdle disease and a family with pseudo-dominant pattern. *Mol Genet Metab* 2011; **104**: 587-591.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 23.03.2015

Przyjęto: 26.05.2015

Małgorzata Daczewska

Zakład Biologii Rozwoju Zwierząt, Instytut Biologii Eksperymentalnej

Uniwersytet Wrocławski

ul. Sienkiewicza 21, 50-335 Wrocław

e-mail: malgorzata.daczewska@uni.wroc.pl

tel.: 71 375 40 24

fax: 71 375 28 95

