



# Las Distrofias Musculares desde un Abordaje Físico

Dra. Karla P Garcia-Pelagio<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Maryland Baltimore, MD, USA

[kpaolag@ciencias.unam.mx](mailto:kpaolag@ciencias.unam.mx)

17 Enero 2017

---

# Introducción - Distrofias musculares

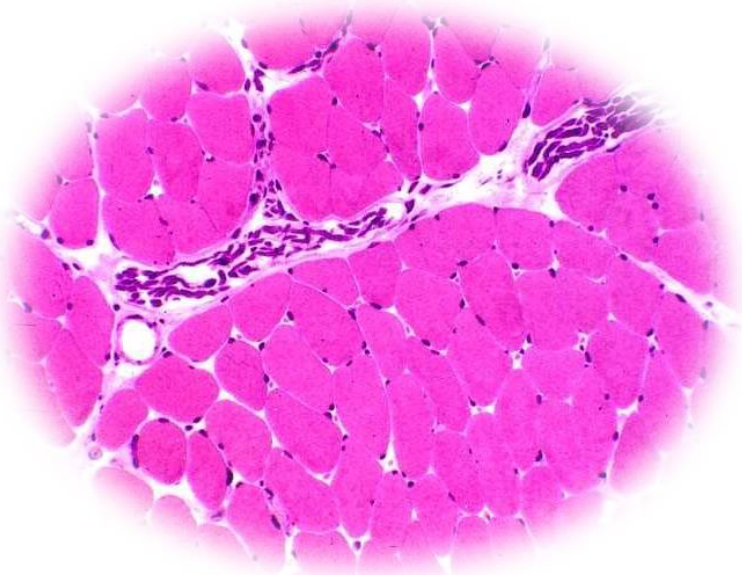
- Son enfermedades neuromusculares progresivas que se caracterizan por **debilidad y fragilidad** muscular
- Enfermedad hereditaria de tipo **recesivo** –portador en el cromosoma X-
- Son causadas por la **ausencia o deficiencia** de alguna **proteína** del músculo
- La distrofia muscular de Duchenne y la de Becker afectan al 1% de la población mundial; mientras que las desminopatías afectan al 0.04%; ambas siendo **enfermedades mortales**



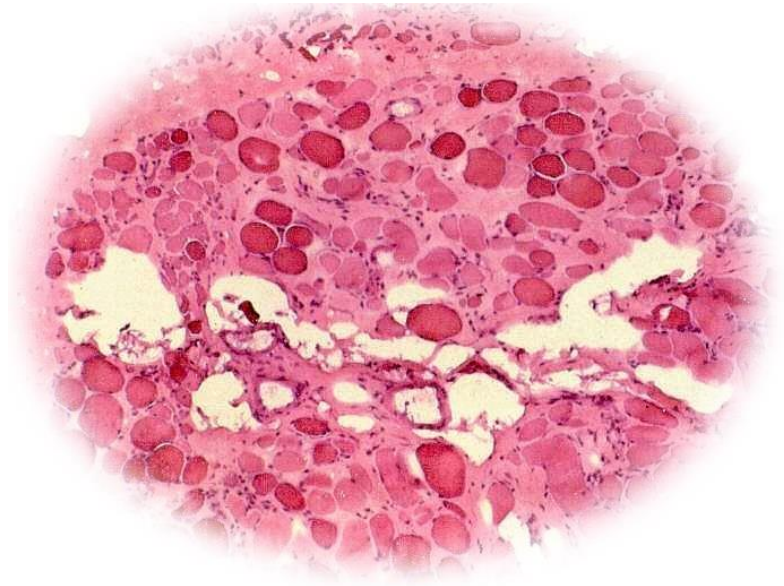
## Introducción - **Distrofias musculares**

---

- Las distrofias musculares de **Duchenne y de Becker** se caracterizan por la ausencia o disminución de la **distrofina**, proteína del complejo costamérico
- Las **desminopatías y sineminopatías** son un tipo de distrofias musculares caracterizadas por la ausencia de la **desmina y sinemina** respectivamente



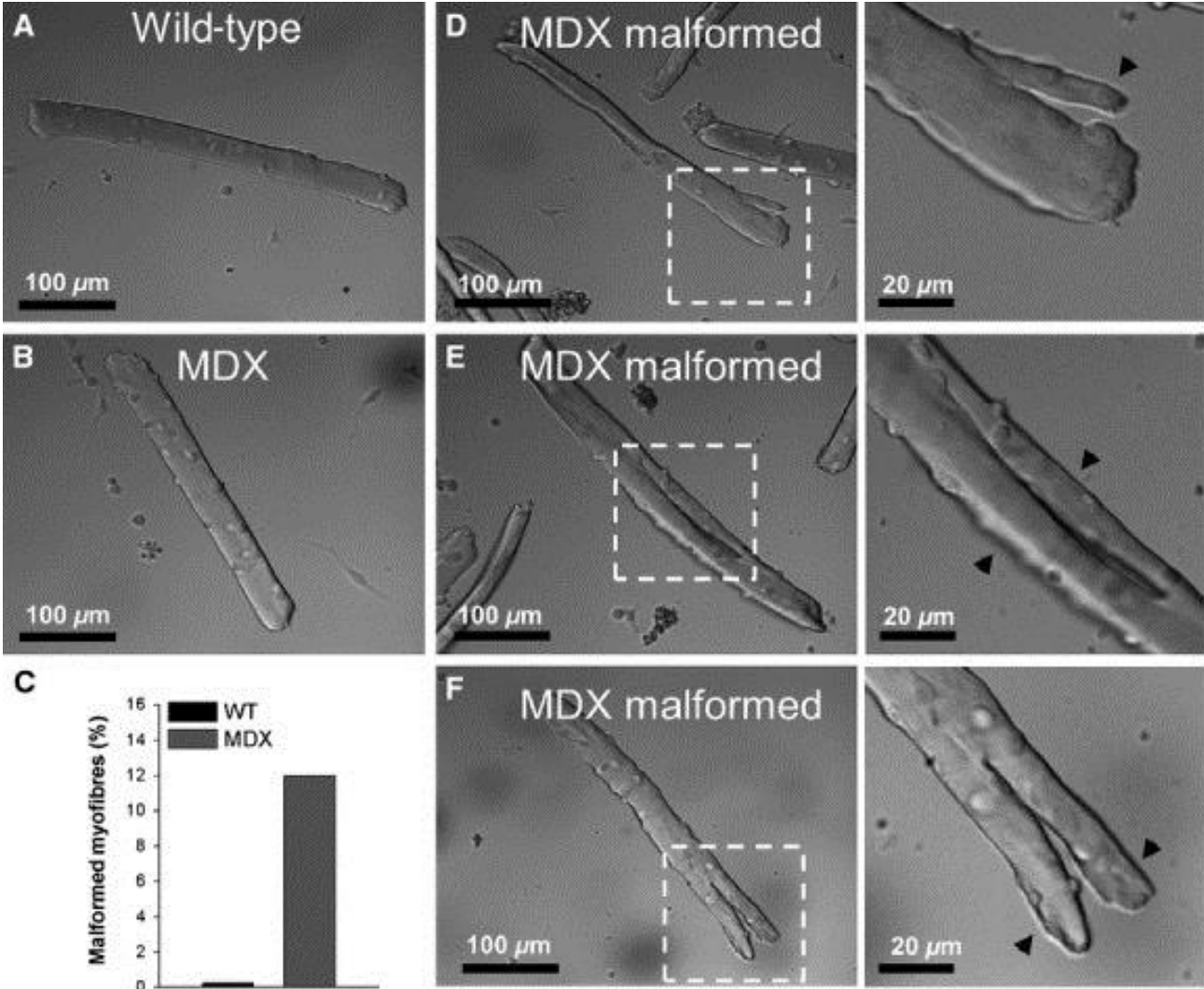
Músculo normal



Músculo con distrofia muscular de Duchenne

# Introducción -Distrofia Muscular de Duchenne

- Presencia de células malformadas en ratones sin distrofina



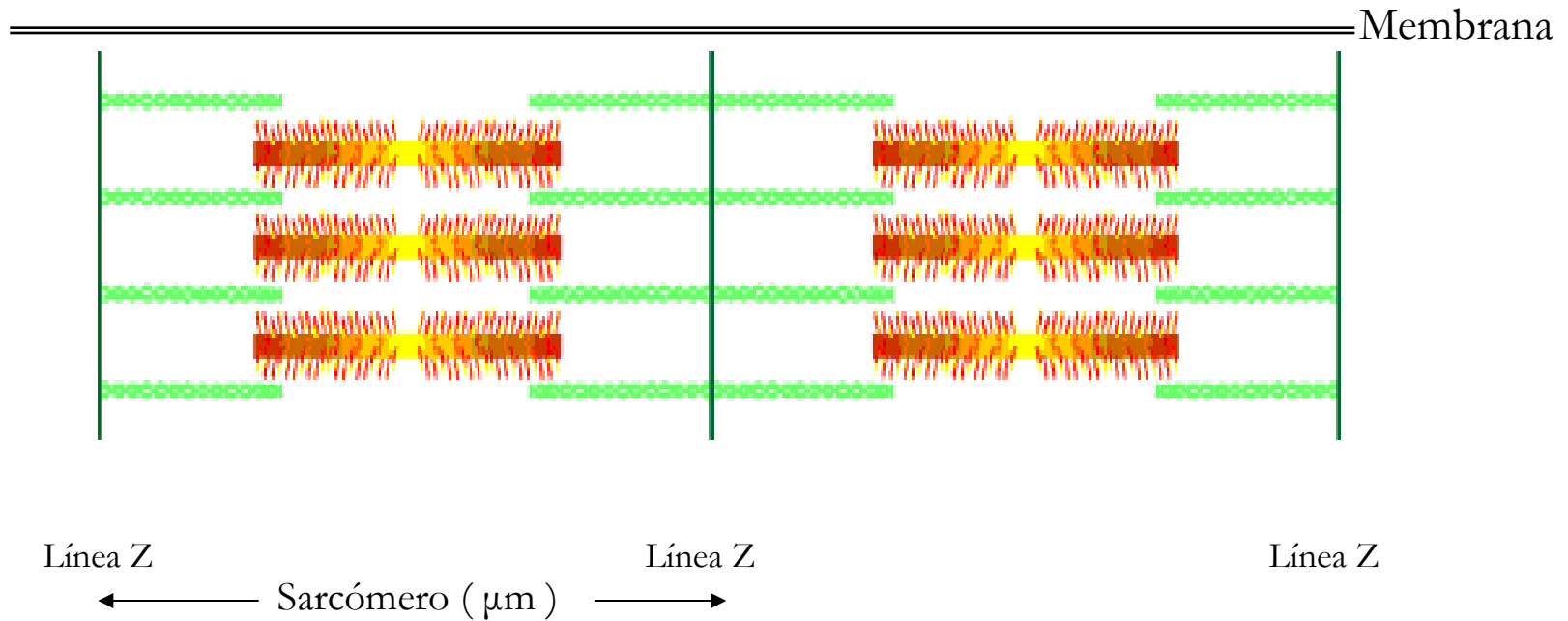
# Introducción- Transmisión de fuerza

→ •Longitudinal:

Sarcómero → Sarcómero → Unión miotendinosa → Tendones

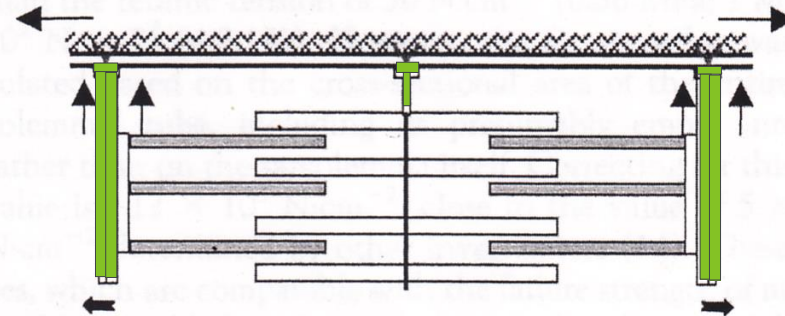
↑ •Lateral:

Miofibrillas internas → Miofibrillas superficiales → Membrana celular → Tendones



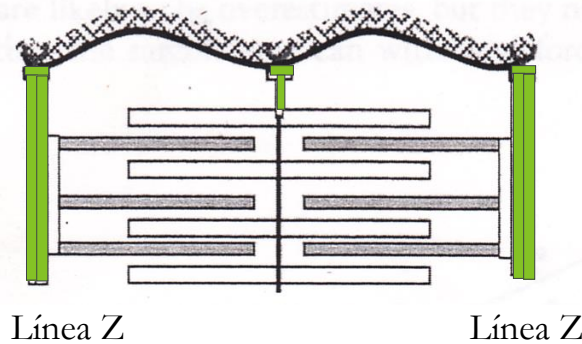
## Formación de **ondulaciones** en la membrana

Músculo en **reposo**

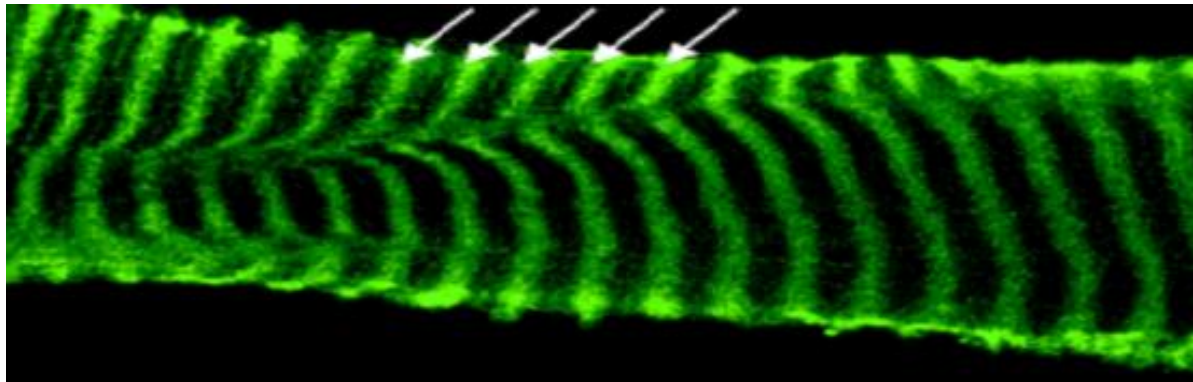
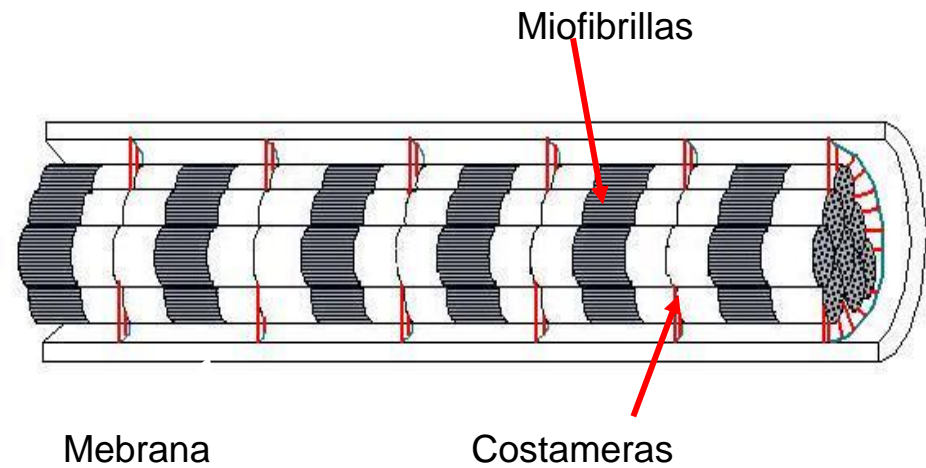


Músculo **contraído**

Membrana con  
ondulaciones



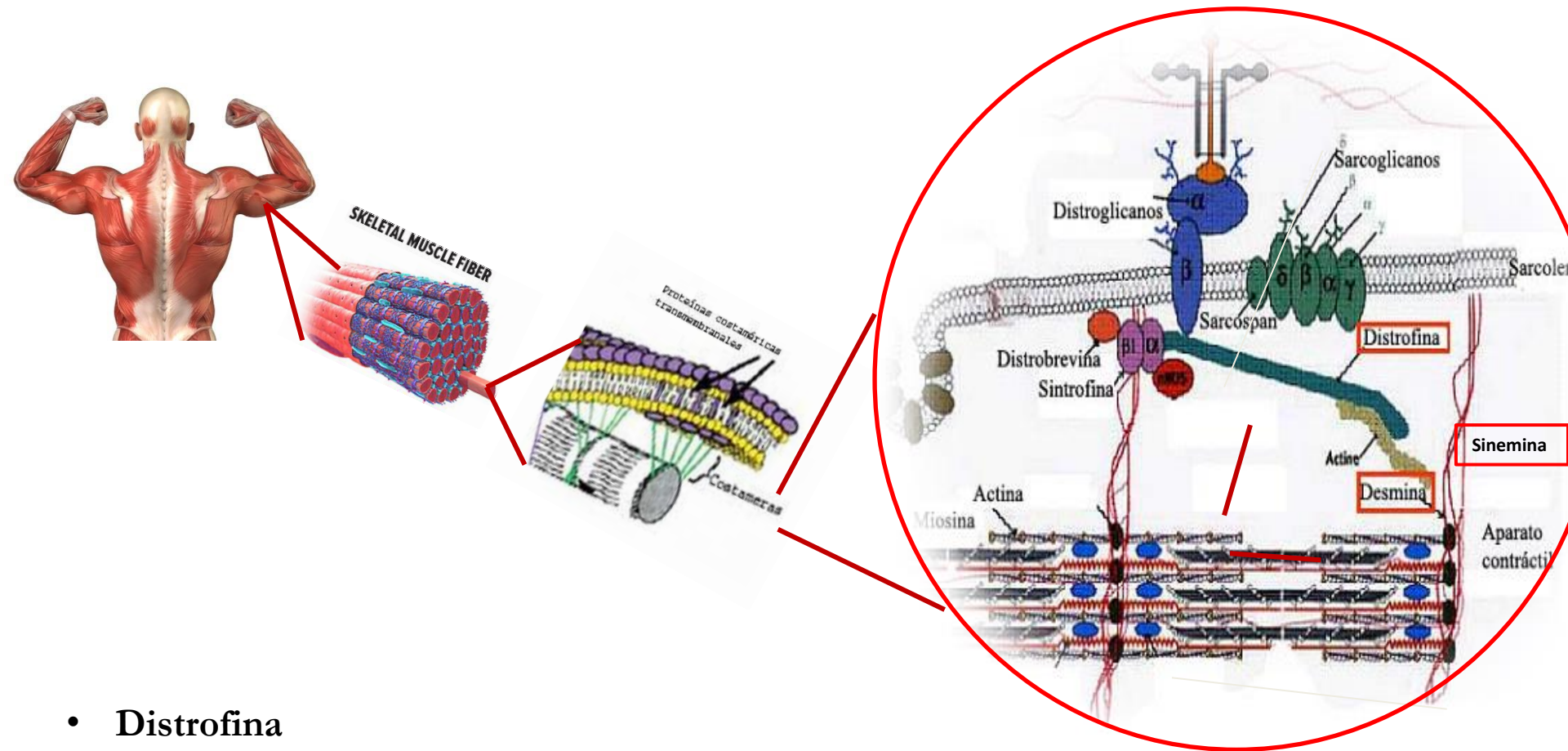
- Son ensamblajes multiprotéicos alineados en forma costamérica (**costillas**)
- Comunican a la membrana con el aparato contráctil actuando como **ancla** entre éstos
- Transmiten **lateralmente** la **fuerza** de contracción
- Dan **estabilidad** y **rigidez** a la membrana



Inmunohistoquímica  $\beta$ -spectrina

Bloch et. al., 2002

Representación esquemática de las proteínas costaméricas.



- Distrofina
- Desmina
- Sinemina



## **Hipótesis**

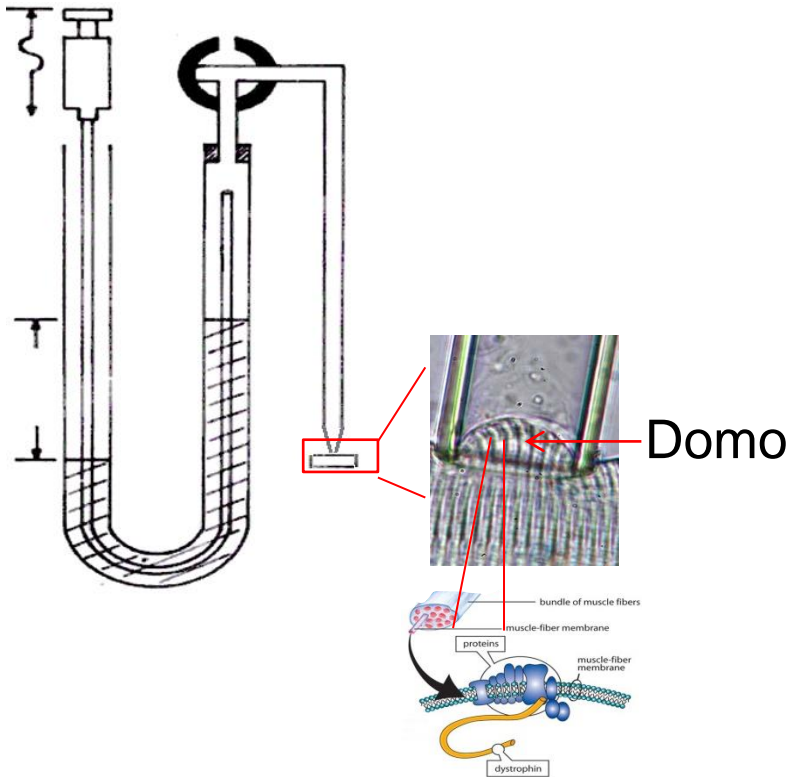
La **modificación** y **ausencia** de alguno de los componentes que conforman a las costameras, como en los músculos distróficos (sin distrofina o sin desmina o sin sinemina), causará **alteraciones en las propiedades biomecánicas** del sistema total conformado por el sarcolema-costameras-aparato contráctil.

## **Objetivo**

- Determinar las **propiedades mecánicas** del sistema total conformado por sarcolema, costameras y aparato contráctil en fibras de músculo de ratones normales, ratones sin distrofina o sin desmina.
- Estudiar la **fisiopatología** en ratones ausentes de sinemina, desmina y distrofina

# Metodología - Sistema de regulación de presiones

## 1) Propiedades biomecánicas Elastómetro



- Presión de la membrana
- Rigidez
- Ruptura

Presión de succión sobre el sarcolema

↓  
Domo membranal en fibra

↓  
Medición de la altura del domo membranal

↓  
Cálculo de P, T, k

Parámetros calculados

1) Radio de curvatura (r) 
$$r = \frac{c^2}{8h} + \frac{h}{2} \text{ [}\mu\text{m]}$$

2) Area de un casquete esférico  
$$A = 2\pi rh \text{ [}\mu\text{m}^2\text{]}$$

3) **Fuerza**

$$F = P \times A = (\rho ghman) * (2\pi rh) \text{ [dina]}$$

4) **Tensión superficial ( $\gamma$ )**

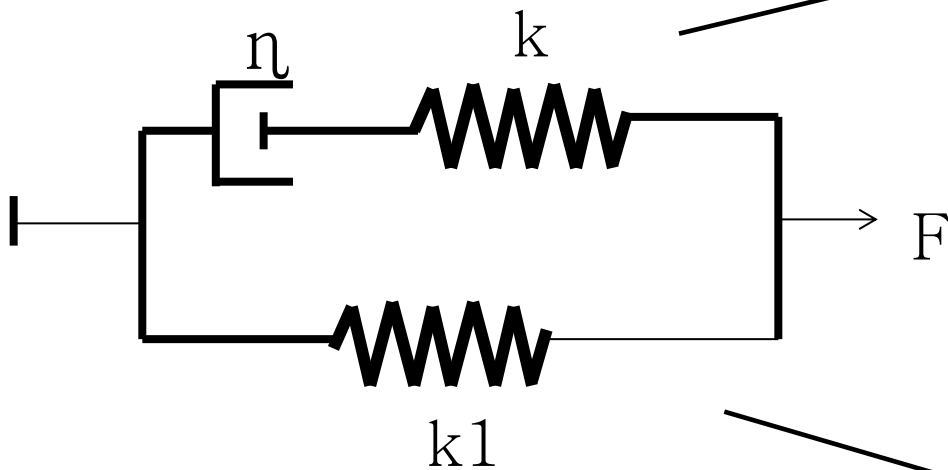
$$\gamma = P r / 2 = (\rho ghman) * (c^2/8h + h/2) \text{ [g/s}^2\text{]} \text{ (ec. de Laplace)}$$

5) **Rigidez (Oscilador armónico simple) (k)**

$$F = k h$$

Modelo mecánico (Maxwell-Voigt)

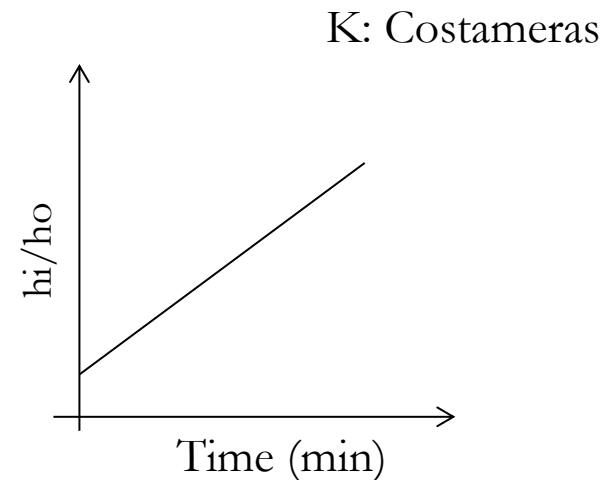
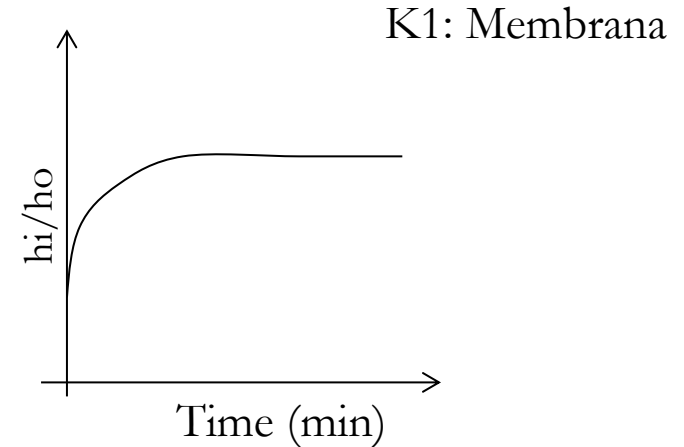
- Amortiguador con resorte en  $\parallel$



$k, k1$ . Constante del resorte

$\eta$ . Coeficiente de fricción

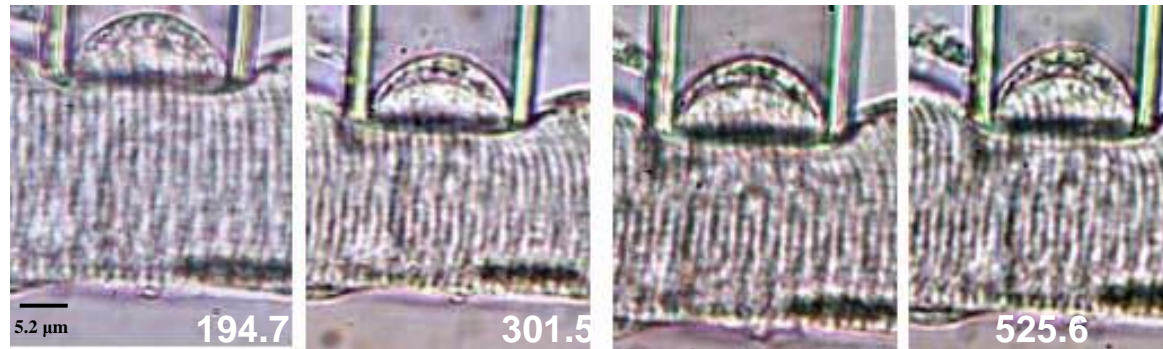
$F$ . Fuerza aplicada



# Resultados – Obtención del domo

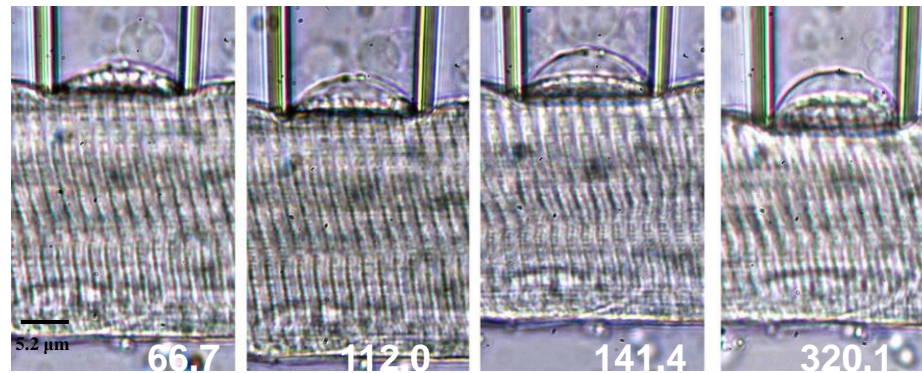
WT

3.4  $\mu\text{m}$



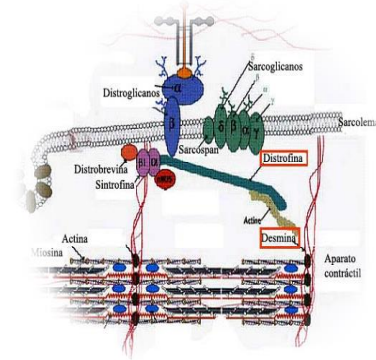
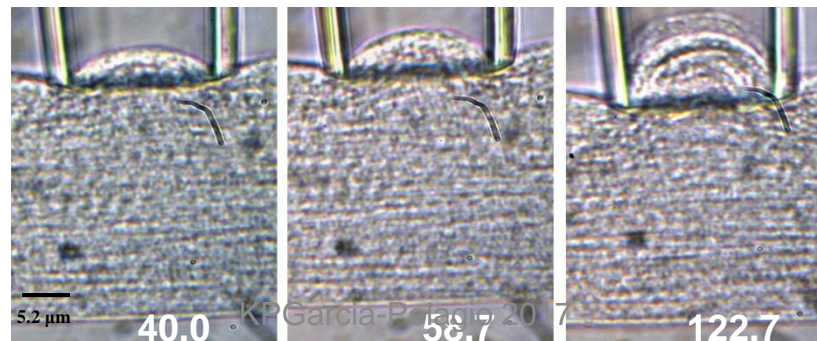
mdx

3.4  $\mu\text{m}$



des-/-

3.5  $\mu\text{m}$

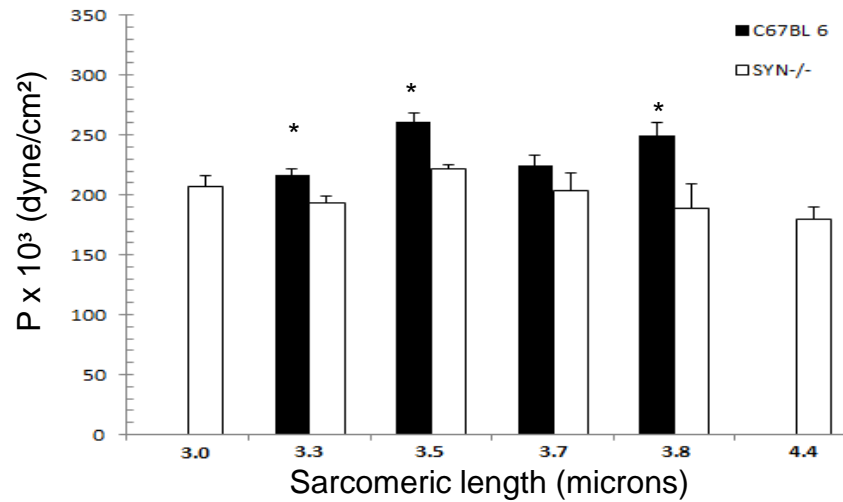
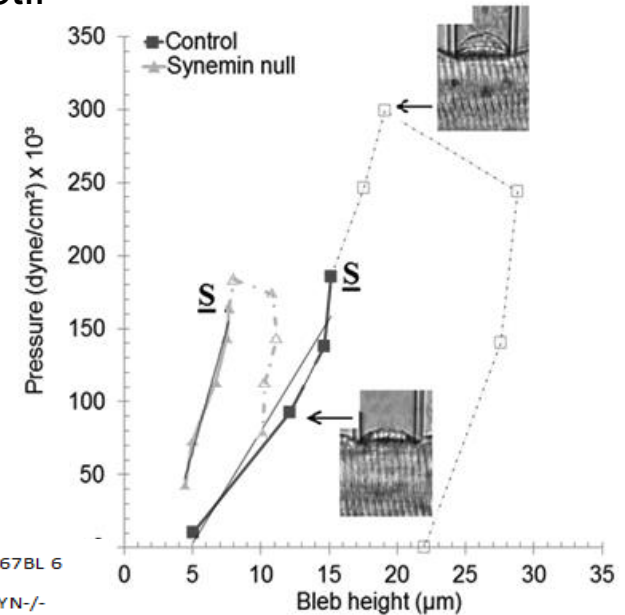
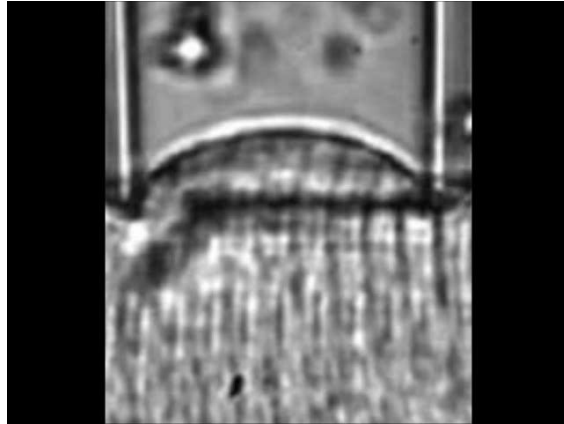


P (dina/cm<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>)

García-Pelagio et al, *JMRCM*, 2011

# Cambios en las propiedades biomecánicas *in vitro*

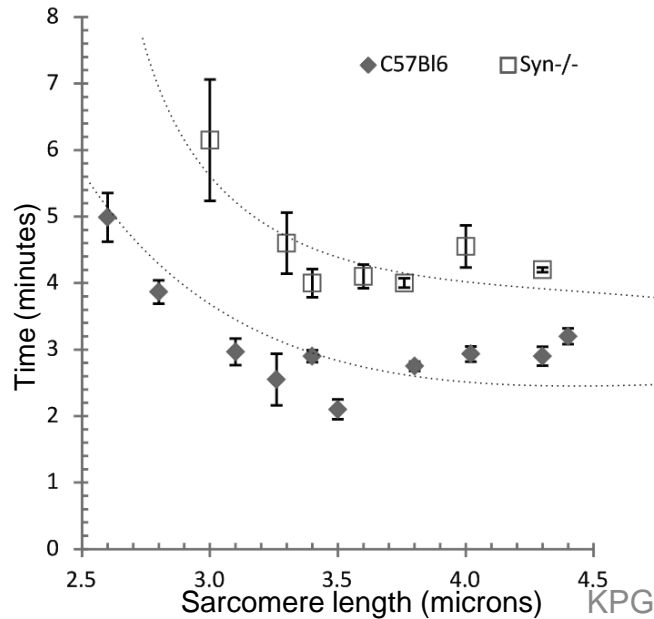
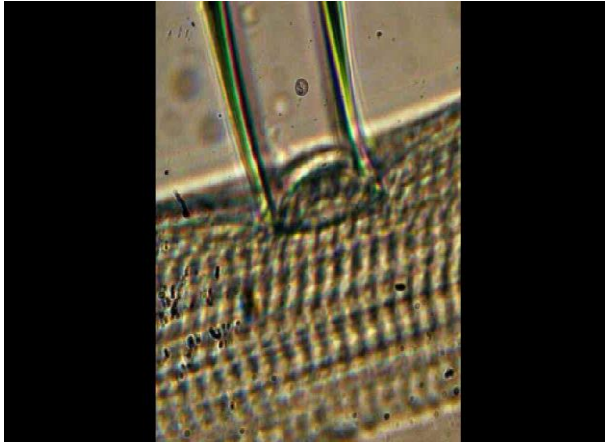
Efecto de la longitud del sarcomero en la presión de separación de la membrana celular del aparato contractil



La ausencia de las proteínas del citoesqueleto debilita las uniones entre la membrana celular y el aparato contractil.

# Cambios en las propiedades biomecánicas *in vitro*

Tiempo de estabilización de la membrana celular P= constante

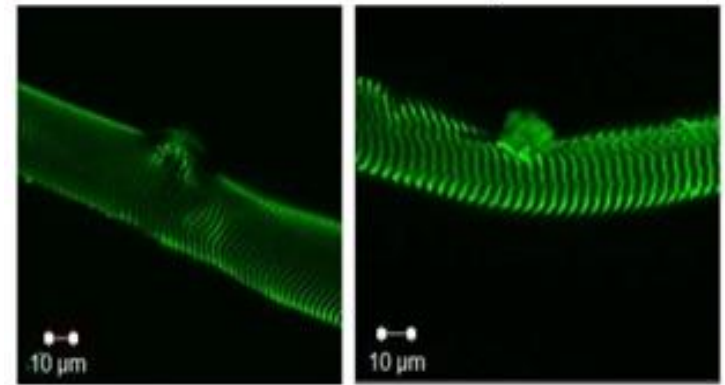


Localización de  $\alpha$ -actinin en un domo inducida por la presión de succión



Control

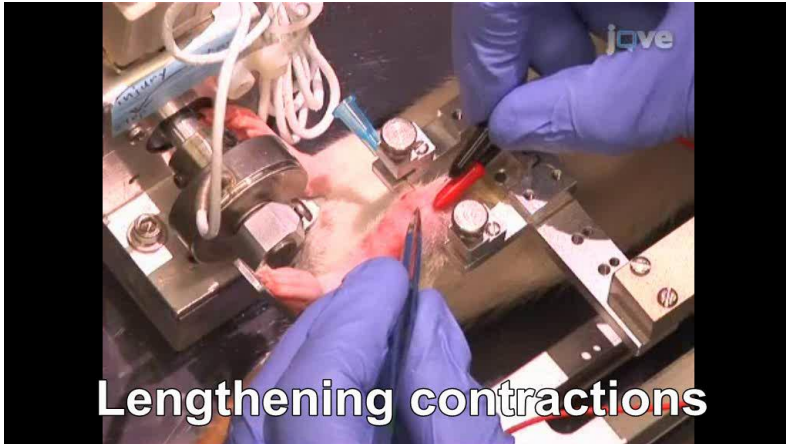
syn KO



Las propiedades biomecánicas de la membrana y la estabilidad de la  $\alpha$ -actinina son alteradas en los ratones transgénicos.

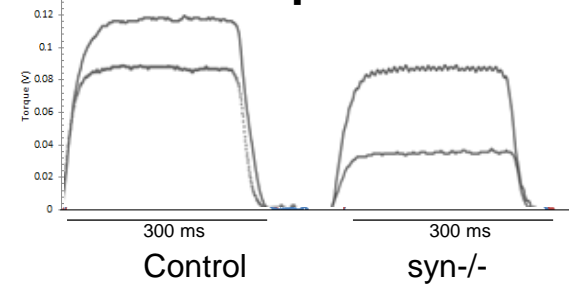
KPGarcia-Pelagio 2017

# Medidas de torca *in vivo* en el músculo tibialis anterior (KO *synm*<sup>-/-</sup>)

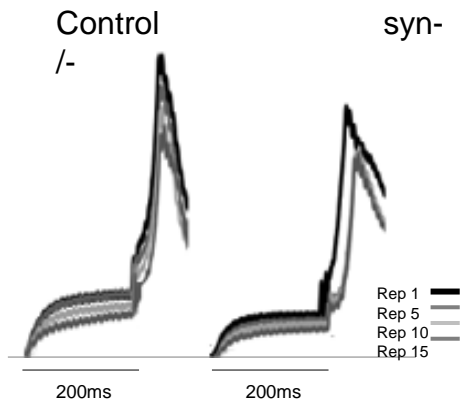


Torca isométrica máxima antes y después de la lesión

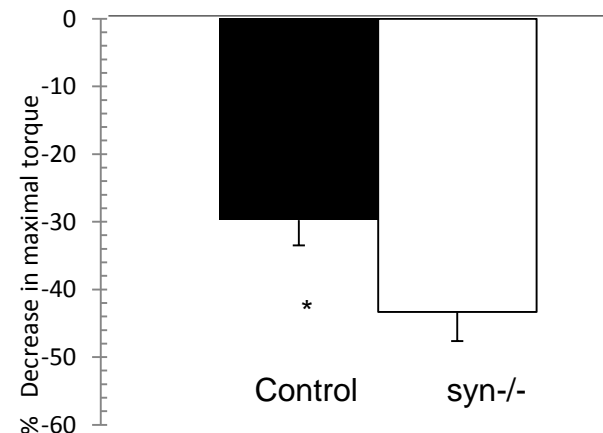
**El ratón KO genera menos torca y es más susceptible a las lesiones**



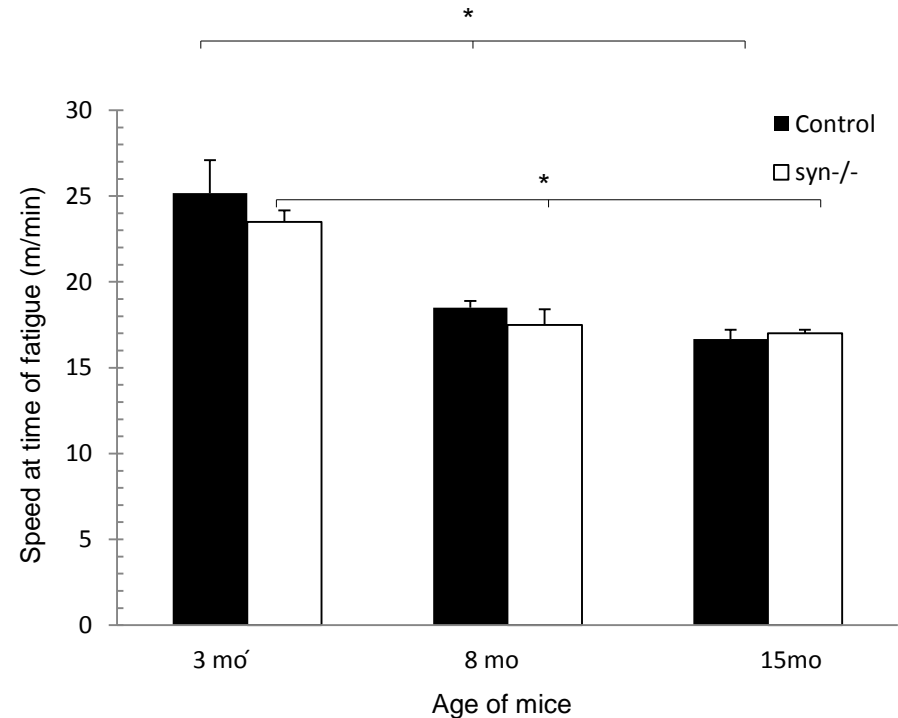
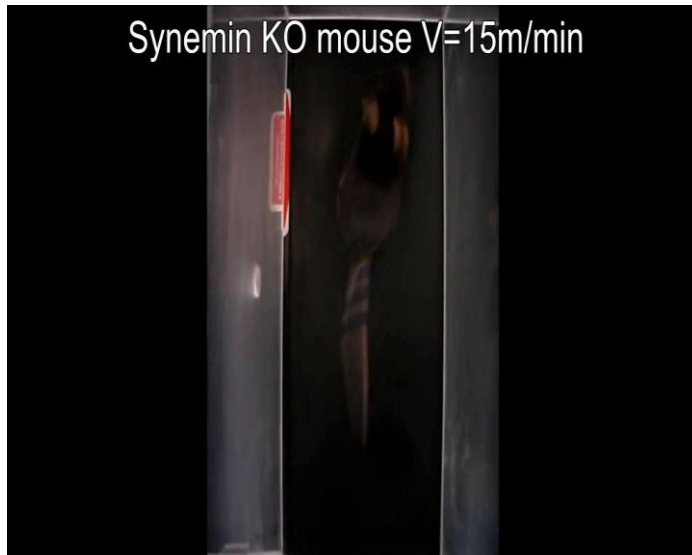
Trazas características de torca en contracciones de estiramiento



Pérdida en al torca tras las contracciones de estiramiento



# Ejercicio en la caminadora KO synm-/-



Incrementos de velocidad 1.5 m/min cada min

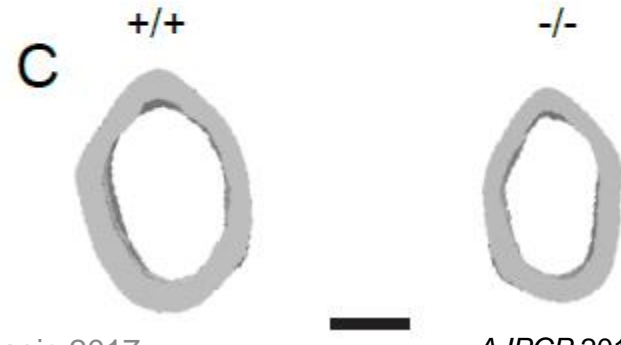
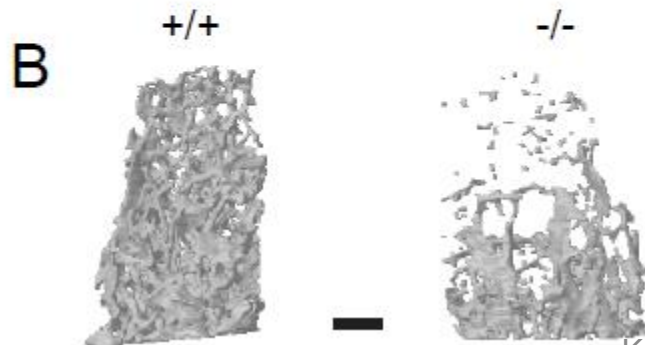
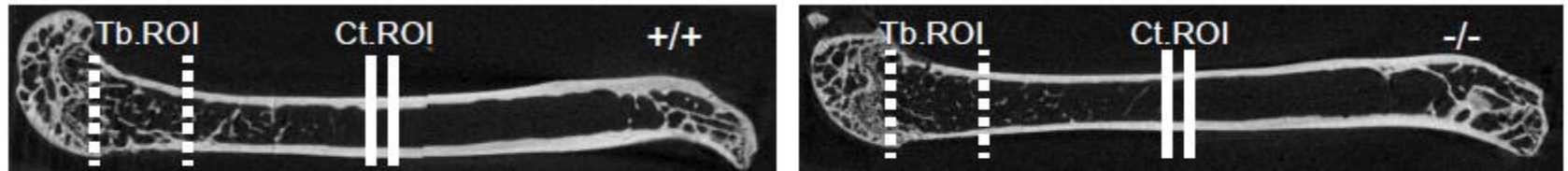
**La ausencia de sinemina no afecta el desempeño de los ratones en la caminadora**



# Caracterización del sistema óseo del ratón KO *synm*<sup>-/-</sup>



A



# Conclusión

---

- Las propiedades biomecánicas se ven afectadas de diferente manera dependiendo la proteína ausente.
- Lo anterior nos lleva a sugerir que las terapias de rehabilitación en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne necesitan terapias de rehabilitación diferentes a los pacientes con algún otro tipo de distrofia.
- Aunque no hay cura para este tipo de distrofias, todos los estudios que ayuden a comprender esta enfermedad mejorarán la calidad de vida de los pacientes.

## UNAM

Dr. Hugo González-Serratos †

Dr. Iván Santamaría Holek

## UMB

Dr. Robert Bloch

Dr. Richard Lovering

Andrea O'Neill

Joaquin Muriel

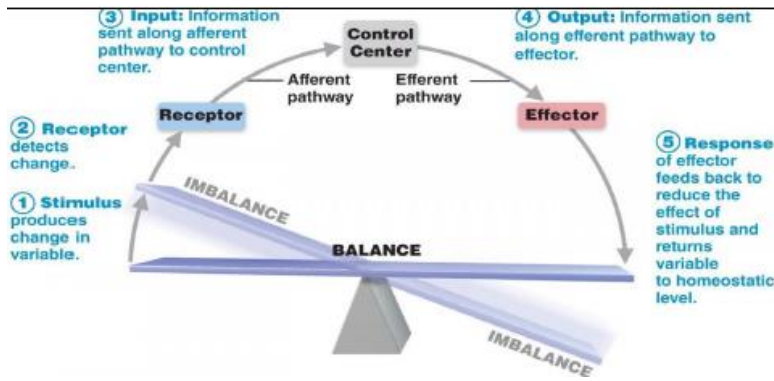
Joseph Stain

# Proyectos adicionales

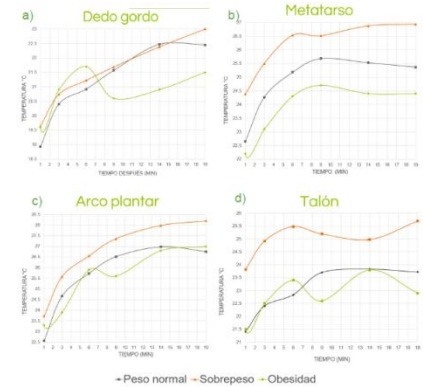
Temperatura  
(Termoregulación)

/

Obesidad  
Desnutrición



Estímulo externo

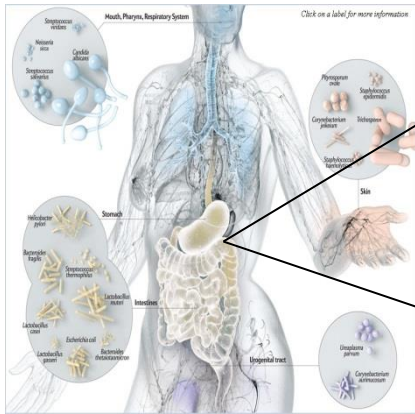


Tiempo de recuperación de la temperatura como función del índice de masa corporal

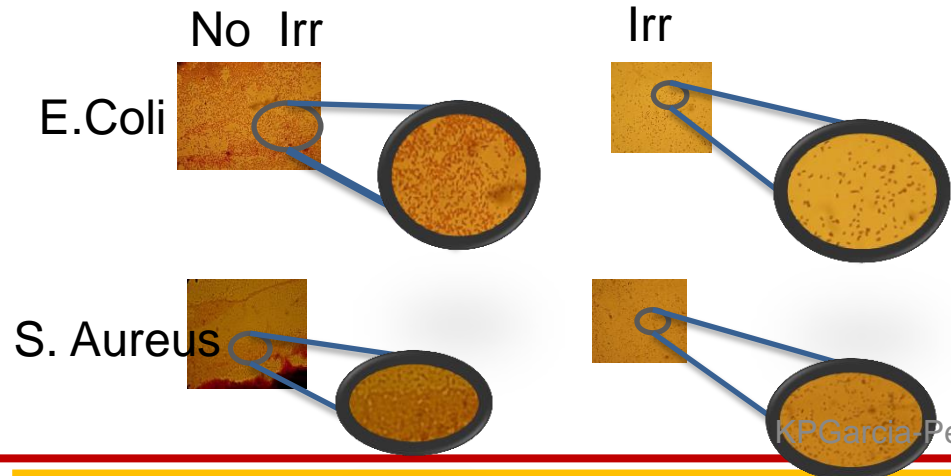
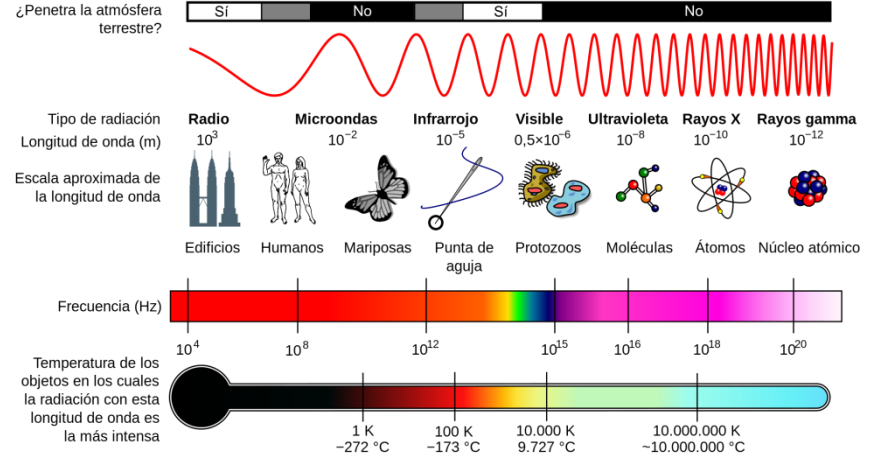


# Proyectos adicionales

## Radiación ionizante/Bacterias del cuerpo humano



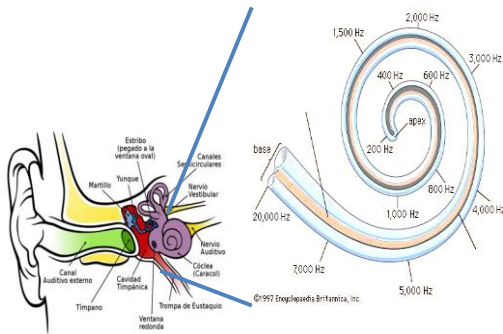
- **Estafilococ o aureus**
- **E coli**
- *Campylobacter jejuni*
- Salmonela
- Shigella
- Yersinia
- Candida



La radiación ionizantes es usada como técnica de esterilización

# Proyectos adicionales

## Ondas cerebrales / Música binaural



Ondas delta (0,4)



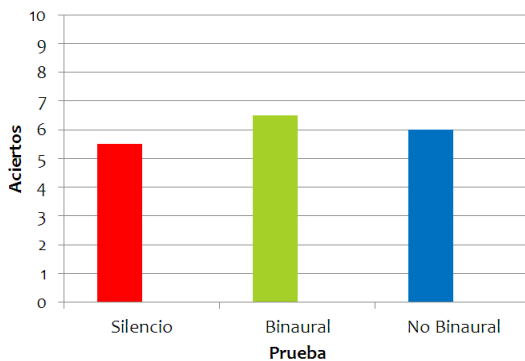
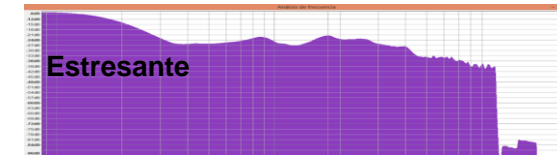
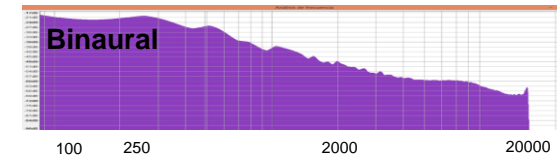
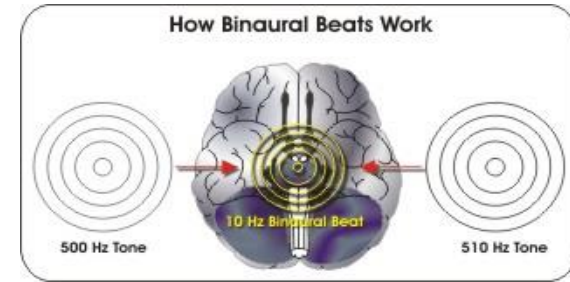
Ondas theta (4, 8)



Ondas alfa (9,13)



Ondas beta (14,30)

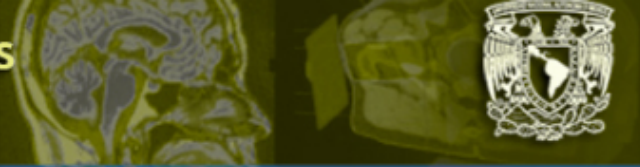


**Se produce un mayor numero de ondas cerebrales dependiendo del tipo de la frecuencia escuchada**

# Maestría en Física Médica

<http://w2.fisica.unam.mx/fismed>

## Maestría en Ciencias (Física Médica)



Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM

Inicio

### ◀ Estructura curricular

Académico

◀ 7 asignaturas teórico-prácticas son obligatorias:

Seminarios



Graduados



Contacto



- Introducción a las Ciencias Médicas
- Principios de Biología Celular
- Introducción a Instrumentación y Señales
- Física de Radiaciones y Dosimetría
- Física en Medicina
- Radiobiología
- Protección Radiológica

Se ofrecen (una vez al año, dependiendo de la especialización de los estudiantes) cursos optativos, tales como:

- Laboratorio clínico de Física Médica
- Física de la Medicina Nuclear
- Física de las imágenes de Resonancia Magnética
- Procesamiento de imágenes biológicas y médicas
- Producción de radionúclidos para PET
- Aplicaciones médicas de los láseres
- óptica oftalmológica
- Litotripsia y choques débiles
- Biomateriales

Una **Residencia Hospitalaria** de cinco meses, con dedicación de 5 horas diarias, se ofrece los semestres de Agosto- Diciembre; esta actividad obligatoria familiariza al estudiante con la parte aplicativa y práctica de la metodología e instrumentación de uso corriente en hospitales de tercer nivel. Es necesario que el alumno cumpla una serie de rotaciones, asistiendo a centros hospitalarios del DF en sus diferentes servicios. Participan en la Residencias actuales:

- Instituto Nacional de Cancerología (radioterapia, medicina nuclear, mamografía y rayos X)
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (radioneurocirugía y radiodiagnóstico)
- Hospital Ángeles Pedregal (radioterapia)
- Clínica Médica Sur (radioterapia)
- Unidad PET/Ciclotrón UNAM (PET y microPET)
- Instituto de Neurobiología UNAM, Juriquilla (resonancia magnética)
- Instituto Nacional de Psiquiatría (imágenes cerebrales)

# Posgrados en Biofísica (Internacional)

[ABOUT US](#)[MEMBERSHIP](#)[AWARDS/FUNDING](#)[MEETINGS](#)[PUBLICATIONS](#)[POLICY](#)[EDUCATION](#)[↑ EDUCATION > EDUCATION > BIOPHYSICS PROGRAMS](#)[▶ What is Biophysics?](#)[▶ Biophysics Week](#)[▶ Education](#)[> Biophysics Programs](#)[> Internships](#)[> Science Fairs](#)[> Summer Research Program in Biophysics](#)[> Speakers Bureau](#)[> National Lab Day](#)[> Past National Lecturers](#)[> National Lecture Videos](#)[> Inside Science TV](#)

Undergraduate & Graduate programs in biophysics are available throughout the world at various institutions. The Society provides a list below of current biophysics programs. Graduates with a masters (MS) or PhD degree in biophysics can find employment in academia, government, and industry.

Click on the region to see a listing of biophysics programs in that area.

## **United States:**

[New England](#)[Mid-Atlantic](#)[Southeast](#)[Midwest](#)[Southwest](#)[Mountain West](#)[West Coast](#)

## **International:**

[Africa](#)[Asia](#)[Australia](#)[Europe](#)