Choroba McArdle'a jest genetyczną chorobą dziedziczoną autosomalnie, recesywnie. Jest znana także jako zespół niedoboru mięśniowej fosforylazy glikogenu (PYGM). Choroba to **jest spowodowana mutacjami w obu allelach genu *PYGM*. Przejawia się głównie w postaci niemożności do podejmowania wysiłku fizycznego, a także skurczami mięśni i bólem**. Okres życia, w którym występuje choroba, jak i stopień nasilenia jej objawów zmieniają się w zależności od indywidualnych cech organizmu danego pacjenta. W skrajnych przypadkach nasilenia objawów obserwuje się uszkodzenia mięśni, lub nawet martwicę. Choroba ta jest najczęściej diagnozowana po 30 roku życia. **Pomimo wysiłków zmierzających do poszukiwania skutecznej metody leczenia, nie udało się jeszcze odkryć skutecznej metody, która mogłaby pomóc pacjentom cierpiącym na tę chorobę.**

Danio pręgowany (*danio rerio*) stał się **obiecującym organizmem modelowym** stosowanym w wielu dziedzinach badawcze, takie jak neurologia, biologia rozwoju, toksykologia i badania genetyczne. Ta niewielka rybka akwariowa **ma wiele zalet jako organizm modelowy, takich jak: niewielkie rozmiary, które wymagają niewielkiej przestrzeni hodowlanej i stosunkowo niskiego kosztu hodowli, duża liczba potomstwa i krótki cykl życiowy**. Ciało ryby jest przezroczyste we wczesnych etapach rozwoju, co umożliwia obserwację narządów wewnętrznych. Jednak najważniejszą cechą jest **wysoki stopień podobieństwa między rybim a ludzkim genomem**. Większość genów, bo aż 80%, ma swój odpowiednik w genomie człowieka. Ponadto wiele szlaków biochemicznych przebiega w a podobny sposób jak u ludzi. Dodatkowym atutem jest łatwość modyfikacji genetycznej danio pręgowanego.

Celem naszych badań jest stworzenie zwierzęcego modelu ludzkiej choroby McArdle'a. Danio pręgowany ma w swoim genomie dwie formy enzymu: pygma i pygmb, które wykazują ponad 80% identyczności w sekwencji aminokwasów z ludzkim PYGM. **Nasze wstępne badania dotyczące danio pręgowanego na wczesnym etapie rozwoju wykazały, że przejściowe wyciszenie genu *pygm* wywołuje objawy bardzo podobne do tych obserwowanych u osób cierpiących na chorobę McArdle'a**. U pacjentów brak sprawnie działającej mięśniowej fosforylazy glikogenu powoduje jego odkładanie się, zmiany w budowie mięśni i niezdolność do podejmowania wysiłku fizycznego. W rybach również zaobserwowaliśmy podobne symptomy, takie jak gromadzenie się glikogenu, deformację mięśni i zmniejszoną ruchliwość. Larwy ryb z przejściową redukcją ekspresji genu pygm mają również obniżony poziom białka i mRNA.

W badaniach chcemy wykorzystać technikę edycji genów CRISPR-Cas9 w celu **uzyskania dorosłych osobników danio pręgowanego z wyciszonym genem *pygm***. Taki zwierzęcy model ludzkiej choroby McArdle'a będzie **cennym narzędziem do badań patologicznego mechanizmu odpowiedzialnego za powstawanie objawów choroby**. Wykorzystamy ten model do poszukiwania skutecznego leczenia. Sięgniemy po leki, które są już dopuszczone do leczenia u pacjentów z innymi chorobami spichrzeniowymi glikogenu, ale nie McArdle. Sprawdzimy również działanie suplementów diety oraz innych substancji o potencjalnie leczniczym działaniu. Takie podejście **może stać się stosunkowo szybkim i skutecznym sposobem na pomoc pacjentom z chorobą McArdle'a**. Planujemy równocześnie udostępniać otrzymaną linię ryb danio oraz wszystkie uzyskane dane do użytku niekomercyjnego ośrodkom badawczym na całym świecie. Mamy nadzieję, że w ten sposób inne zespoły badawcze będą mogły dołożyć swój kawałek w łamigłówce, którą należy rozwiązać, aby zrozumieć chorobę McArdle'a.