



# Neurology perspectives



## 18447 - ESTUDIO TRANSCRIPTÓMICO MULTISISTÉMICO EN RATONES CON MUTACIÓN FUSDELTA14 REVELA DIFERENTES FUNCIONES DE FUS EN EL DESARROLLO COGNITIVO Y METABÓLICO

Corrochano Sánchez, S.<sup>1</sup>; Ali, Z.<sup>2</sup>; Godoy Corchuelo, J.M.<sup>1</sup>; Fernández Beltrán, L.C.<sup>1</sup>; Jiménez Coca, I.<sup>1</sup>; García Toledo, I.<sup>1</sup>; Cunningham, T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Servicio de Neurogenética. MRC Harwell Institute.

### Resumen

**Objetivos:** FUS (Fused in sarcoma) es una proteína que se ha encontrado deslocalizada fuera del núcleo y agregada en algunas formas de demencia frontotemporal. Algunas mutaciones en FUS causan formas juveniles agresivas de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), como la mutación FUSDelta14. Se desconoce si las mutaciones de FUS afectarían principalmente a las neuronas motoras u otros tejidos del organismo, y si los transcritos de ARN que se ven afectados por la mutación FUSDelta14 son los mismos en los distintos órganos.

**Material y métodos:** Generamos un modelo fisiológico de ratón *knock-in* homocigoto para la mutación FUSDelta14. Realizamos la secuenciación del ARN de seis tejidos diferentes y comparamos los genes y vías afectadas por la mutación en los distintos tejidos. Realizamos una caracterización fenotípica exhaustiva de estos ratones para determinar la correspondencia de los síntomas con los genes y vías identificadas.

**Resultados:** La mutación FUSDelta14 altera más el perfil transcripcional del cerebro y el músculo. Los genes y las vías afectadas en los distintos tejidos también son específicos, lo que evidencia que FUS impacta de diferente forma en los órganos. El cerebro es el órgano más afectado, con importantes alteraciones morfológicas, un córtex más delgado, posiblemente originada en las etapas de desarrollo, lo que provoca alteraciones conductuales y muerte prematura por convulsiones.

**Conclusión:** Nuestros datos evidencian que las alteraciones en FUS podrían provenir de etapas tempranas del desarrollo y que la etiología de la enfermedad es multisistémica y multifactorial con varios tejidos y vías afectadas.