



# Neurology perspectives



## 18749 - Perfil transcriptómico en pacientes con distonía DYT1: desentrañando vías patogénicas

Setó Salvia, N.<sup>1</sup>; Wrigley, S.<sup>1</sup>; Cullinane, P.<sup>1</sup>; Hamilton, J.<sup>2</sup>; Arber, C.<sup>2</sup>; Yaman, U.<sup>3</sup>; Houlden, H.<sup>2</sup>; Salih, D.<sup>3</sup>; Warner, T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. The Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies. UCL; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. UCL; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. UK Dementia Research Institute. The Cruciform Building. UCL.

### Resumen

**Objetivos:** El objetivo de este proyecto es investigar tejidos cerebrales *postmortem* de córtex frontal (CF), ganglios basales (GB), células madre pluripotenciales (iPSC), neuronas corticales (NC) y neuronas espinosas medianas (NEM) derivadas de iPSC en pacientes con distonía DYT1 y controles, con la finalidad de encontrar variabilidades transcriptómicas que subyacen a las vías metabólicas anormales en los pacientes.

**Material y métodos:** Se utilizaron 10 líneas celulares y 6 donantes de cerebro. Los fibroblastos de 5 controles y 5 pacientes DYT1 sintomáticos se reprogramaron mediante la transducción de plásmido episomal. Las iPSC generadas se diferenciaron en NC y NEM siguiendo protocolos establecidos. Posteriormente se extrajo el ARN de todas las células y tejidos utilizando TRIzol<sup>®</sup>. Todas las muestras de ARN pasaron los controles de calidad e integridad antes de la secuenciación transcriptómica.

**Resultados:** La expresión diferencial entre controles y pacientes mostró un alto número de genes desregulados en células y tejidos, especialmente en NC. El análisis de anotación y enriquecimiento apuntaron 96 genes de regulación decreciente y 73 sobre regulados. De todos estos genes, 26 fueron comunes entre células y tejidos, destacando varias vías metabólicas clave.

**Conclusión:** Nuestros datos preliminares identificaron diferencias en expresión génica entre pacientes con DYT1 y controles sanos en diferentes tipos de células neuronales y muestras de tejido cerebral. Se están realizando más análisis en los genes con mayores cambios transcriptómicos en distonía, seguido de análisis funcionales y metabólicos que ayudarán a dilucidar las vías específicas en las células implicadas en distonía DYT1 y así obtener tratamientos terapéuticos para futuros ensayos clínicos.