



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

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

¹Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. The Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies. UCL; ²Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. UCL; ³Servicio 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®. 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.