
ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DE LOS ELEMENTOS TRANSPONIBLES A NIVEL ESPACIAL EN UN MODELO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**ROCÍO ANGÉLICA VALDÉS MOLINA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal, y puede dividirse en dos tipos: ELA esporádica y la ELA familiar. Uno de los genes asociados a esta última es superóxido dismutasa 1 (SOD1), el cual influye en la enfermedad a través de una ganancia tóxica provocada por agregados de esta proteína mal plegada acumulada en el citoplasma. El modelo más utilizado y que recapitula la enfermedad es aquel basado en ratones transgénicos que llevan la mutación G93A de SOD1 (abreviada como SOD1G93A). Los elementos transponibles (Transposable Elements, TEs) son elementos genéticos que tienen la capacidad de moverse e integrarse en otra parte del genoma. A pesar de que la mayoría de ellos son inactivos, hay evidencia que los vincula con regulación génica tanto en condiciones normales como en enfermedad. Gran parte de los trabajos en donde han estudiado TEs en ELA ha sido mediante el método de RNA-Sequencing (RNA-Seq) estándar. Si bien este método permite caracterizar con alta resolución el transcriptoma en una determinada condición, pierde el contexto espacial de los genes expresados. Para resolver este problema, un nuevo avance es la técnica de Spatial Transcriptomics (ST) la cual permite conocer en qué secciones de un tejido se encuentran los transcritos. Recientemente se realizó un estudio ST en el modelo de ratón SOD1G93A. Así, se logró caracterizar el repertorio genético en el cuerno ventral de la médula espinal, principal región anatómica en donde se encuentran las motoneuronas afectadas por ELA. No obstante, en dicho trabajo no estudiaron la distribución de los TEs a lo largo de la médula espinal. Dado el potencial rol regulatorio de TEs, y de que ya hay evidencia que muestra que estos son transcripcionalmente activos en ELA, en esta investigación se buscó determinar la expresión de TEs a nivel espacial en la médula espinal. La hipótesis de este trabajo es que los TEs están expresados preferencialmente en el cuerno ventral

de la médula espinal en el modelo de ratón SOD1G93A. Los resultados muestran que existen TEs expresados en el cuerno ventral, pero no se aprecia un enriquecimiento de expresión de estos en dicha zona, en comparación a otras regiones de la médula espinal, por lo que se propone estudios futuros en donde contemplen algoritmos estadísticos para medir la diferentes tipos de expresión.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a mortal neurodegenerative disease, and can be separated into two types: sporadic ALS and familial ALS. One of the genes associated with the latter is superoxide dismutase 1 (SOD1), which influences the disease through a toxic gain caused by aggregates of this misfolded protein accumulated in the cytoplasm. The most commonly used model that recapitulates the disease is based on transgenic mice carrying the G93A mutation of SOD1 (abbreviated as SOD1G93A). Transposable elements (TEs) are genetic elements that have the capacity to move and integrate into another part of the genome. Although most of them are inactive, there is evidence linking them to gene regulation both in normal conditions and in disease. The majority of the works in which TEs have been studied in ALS has been by the standard RNA Sequencing (RNA-Seq) method. Although this method allows high-resolution characterization of the transcriptome in a given condition, it loses the spatial context of the expressed genes. To resolve this problem, a new advance is the Spatial Transcriptomics (ST) technique, which allows us to know in which sections of a tissue the transcripts are located. An ST study was recently carried out in the SOD1G93A mouse model. Thus, it was possible to characterize the genetic repertoire in the ventral horn of the spinal cord, the main anatomical region where the motor neurons affected by ALS are located. However, in that work they did not study the distribution of TEs along the spinal cord. Given the potential regulatory role of TEs, and that there is already evidence showing that they are transcriptionally active in ALS, in this research we sought to determine the expression of TEs at the spatial level in the spinal cord. The hypothesis of this work is that TEs are preferentially expressed in the ventral horn of the spinal cord in the SOD1G93A mouse model. The results show that there are TEs expressed in the ventral horn, but there is no enrichment of their expression in this area, compared to other regions of the spinal cord, so future studies are proposed using statistical algorithms to measure if there is a difference in expression.