



P-53 - ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA MEDIANTE *SINGLE-CELL* RNA-SEQ PARA DESCUBRIR EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA AFÉRESIS SELECTIVA DE GRANULOCITOS-MONOCITOS CON ADACOLUMN[®]

Dimitrios Kioroglou¹, José Luis Cabriada², Urko M. Marigorta¹ y Iago Rodríguez-Lago²

¹CIC bioGUNE, Integrative Genomics Lab, Derio. ²Hospital Universitario de Galdakao, Servicio de Aparato Digestivo, Galdakao.

Resumen

Introducción: La aféresis selectiva de granulocitos y monocitos (GMA) es la principal terapia no farmacológica aprobada para la colitis ulcerosa, particularmente en casos dependientes de esteroides. El mecanismo de acción y los cambios inmunológicos asociados a la GMA no se conocen con exactitud. La técnica ómica scRNA-Seq, que permite generar perfiles de expresión génica a nivel *single-cell*, se ha convertido en una herramienta clave para caracterizar a nivel molecular las respuestas a fármacos. En este trabajo hemos usado scRNA-Seq para estudiar los efectos transcriptómicos y las alteraciones en las poblaciones de células inmunitarias que se asocian a la terapia de aféresis selectiva de granulocitos y monocitos (GMA) con Adacolumn[®].

Métodos: Hemos generado scRNA-Seq a partir de células mononucleares de sangre periférica obtenidas de dos pacientes con colitis ulcerosa. En ambos casos, hemos comparado el perfil de expresión génica a nivel celular en muestras basales (antes de tratamiento GMA con Adacolumn[®]) y después de 5 sesiones de tratamiento (un mes posterior a inicio de tratamiento). Hemos estudiado las cuatro muestras de manera unificada, llevando a cabo los pasos típicos de control de calidad, filtrado, anotación de los tipos de células identificadas y análisis de expresión diferencial a nivel de gen.

Resultados: El estudio de los efectos de la GMA en el transcriptoma a nivel *single-cell*, nos ha llevado a tres observaciones nuevas. Por un lado, hemos visto que el tratamiento con GMA se asocia con reducciones significativas de componentes central del sistema innato como monocitos CD14+ clásicos y las células *natural killer*. También observamos un aumento notable en las células T doble negativas (dnT), lo que sugiere una posible expansión de las poblaciones protectoras involucradas en la disminución de la inflamación. Por otro lado, hemos observado 86 genes expresados diferencialmente entre los tipos celulares estudiados (DEG por el acrónimo *differentially expressed gene* en inglés). Entre estos, destaca que los dnTs exhiben una regulación positiva del gen NEFL, asociado con la cascada MAPK y regulación negativa de genes relacionados con la respuesta inmune y las vías de señalización. Finalmente, observamos que los efectos del tratamiento con GMA se extienden de manera clara a otras poblaciones, alterando de manera particular linfocitos cooperadores CD4+ de memoria central y CD4+ inexpertos (*naïve*), con 7 y 13 DEG, respectivamente.

Conclusiones: Este es el primer estudio en generar perfiles transcriptómicos en células individuales de sangre periférica para estudiar los efectos del tratamiento de la GMA con Adacolumn en pacientes con colitis ulcerosa. Este análisis preliminar detecta alteraciones importantes en la regulación genética y la composición del tipo celular tras 5 sesiones de GMA, que se extienden más allá de los efectos directos en la composición del sistema innato.