



# Neurology perspectives



## 18597 - DESARROLLO DE UN MODELO CELULAR TRIDIMENSIONAL CON NEURONAS DERIVADAS DE iPSC CON LA MUTACIÓN A431E EN EL GEN PSEN1 PARA EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hernández Sapiéns, M.A.<sup>1</sup>; Reza Zaldívar, E.E.<sup>2</sup>; Matias-Guiu Guia, J.<sup>3</sup>; Matias-Guiu Amtem, J.<sup>3</sup>; Gomez Pinedo, U.<sup>4</sup>; Ojeda Hernández, D.D.<sup>4</sup>; Sánchez González, V.<sup>5</sup>; Gutiérrez Mercado, Y.K.<sup>6</sup>; Márquez Aguirre, A.L.<sup>2</sup>; Mateos Díaz, J.C.<sup>7</sup>; Canales Aguirre, A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante. CIATEJ; <sup>2</sup>Unidad Preclínica. CIATEJ; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>4</sup>Servicio de Neurociencias. Hospital Clínico San Carlos; <sup>5</sup>Servicio de Neurociencias. Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara; <sup>6</sup>Laboratorio Biotecnológico de Investigación y Diagnóstico. Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara; <sup>7</sup>Biotecnología. CIATEJ.

### Resumen

**Objetivos:** Desarrollar y caracterizar un modelo celular tridimensional de la enfermedad de Alzheimer (EA) utilizando neuronas derivadas de iPSC portadoras de la mutación A431E.

**Material y métodos:** Las células iPSC fueron generadas a partir de fibroblastos de pacientes mexicanos portadores de la mutación Alzheimer A431E en el gen PSEN1, y de personas sin la mutación. Las iPSC se obtuvieron mediante reprogramación utilizando el sistema no integrativo de virus Sendai con los factores de Yamanaka. Con el fin de caracterizar las iPSC se realizaron distintas pruebas, tales como: Inmunofluorescencia para los marcadores, TRA-1-60, OCT4, SOX2 y SSEA4; RT-PCR de genes de pluripotencia; y Diferenciación celular. Las iPSC fueron diferenciadas hacia neuronas a través de la inhibición DUAL-SMAD en cultivos tridimensionales. Se evaluó la expresión de  $\beta$ A por Western Blot (WB).

**Resultados:** Las iPSC obtenidas fueron expandidas por más de 10 pases de manera estable y expresaron genes de pluripotencia endógenos como OCT4, NANOG, SOX2 y KLF4, y expresión de marcadores comunes de pluripotencia (SSEA4, OCT4,). Así mismo, mostraron habilidad de diferenciación hacia linaje neuronal en un ambiente tridimensional, confirmado por la expresión de los marcadores Nestina, MAP2 y TUJ1. El cultivo de neuronas con la mutación es capaz de producir péptidos de beta amiloide y generar oligómeros, confirmado por WB.

**Conclusión:** Con neuronas derivadas de iPSC humanas capaces de producir  $\beta$ A, establecimos un modelo tridimensional de la EA que nos servirá como plataforma de estudio de eventos moleculares de la patogénesis de forma personalizada, para la detección de blancos y compuestos con potencial terapéutico.