



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Integration and disentanglement of single-cell and spatial transcriptomics in health and disease

Novella Rausell, C.

Citation

Novella Rausell, C. (2025, May 28). *Integration and disentanglement of single-cell and spatial transcriptomics in health and disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4247894>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4247894>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

RESUMEN

La transcriptómica unicelular y espacial ha revolucionado nuestro entendimiento de la diversidad y función celular en sistemas biológicos complejos. Estas tecnologías permiten estudiar los patrones de expresión génica en células individuales, revelando una heterogeneidad tisular fundamental para comprender la salud y la enfermedad. Este trabajo busca perfeccionar los métodos de análisis de datos transcriptómicos, tanto unicelulares como espaciales, y su aplicación para profundizar en la biología renal y sus patologías, especialmente en la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PRAD). La PRAD es un trastorno genético que se caracteriza por la formación progresiva de quistes renales llenos de líquido, que frecuentemente deriva en insuficiencia renal.

Inicialmente, desarrollamos un Atlas Renal Murino integral, mediante la integración de diversos conjuntos de datos de secuenciación de ARN unicelular para crear un mapa de referencia de los tipos celulares renales. Este atlas ofrece un modelo jerárquico de las poblaciones celulares del riñón, lo que mejora la clasificación celular e identifica marcadores fiables tanto para poblaciones celulares conocidas como para aquellas que habían pasado desapercibidas. Posteriormente, aplicamos técnicas de transcriptómica espacial en riñones de ratón, tanto sanos como enfermos, empleando nuestro Atlas Renal Murino para mejorar la precisión en la identificación de tipos celulares. Este abordaje reveló un incremento de ciertos tipos celulares en la PRAD, incluyendo fibroblastos, células asociadas a procesos de reparación y células inmunes. Un hallazgo destacable fue la identificación de células del túbulo proximal con reparación fallida, presentes exclusivamente en riñones enfermos y concentradas en las proximidades de las formaciones quísticas. El análisis de los patrones de comunicación celular en el microambiente quístico nos permitió descubrir interacciones ligando-receptor cruciales que podrían contribuir a la progresión de la enfermedad.

Ante los retos que presenta la integración de diversos conjuntos de datos unicelulares, desarrollamos un nuevo marco computacional denominado spVIPES. Esta metodología distingue entre factores compartidos y específicos en datos unicelulares, permitiendo una integración más robusta de datos procedentes de distintas condiciones, especies o lotes experimentales. Demostramos la superioridad de spVIPES tanto en datos simulados como reales, aplicándolo en estudios comparativos entre especies, modelos de lesión renal y estudios de estimulación inmune. Por último, llevamos a cabo estudios piloto para optimizar la secuenciación de ARN de núcleos individuales en etapas tempranas de PRAD, analizando muestras renales en distintas fases de la enfermedad. Este trabajo proporcionó información preliminar sobre los cambios celulares tempranos y las vías moleculares implicadas en la progresión de la PRAD, sentando las bases para futuros estudios más exhaustivos.

En conjunto, estos avances en los métodos de análisis unicelular y su aplicación en la biología renal ofrecen nuevas perspectivas sobre el panorama celular y molecular de la PRAD.