



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).

RESUM

La transcriptòmica unicel·lular i espacial ha revolucionat el nostre enteniment de la diversitat i funció cel·lular en sistemes biològics complexos. Aquestes tecnologies permeten estudiar els patrons d'expressió gènica en cèl·lules individuals, revelant una heterogeneïtat tissular fonamental per a comprendre la salut i la malaltia. Aquest treball busca perfeccionar els mètodes d'anàlisi de dades transcriptòmiques, tant unicel·lulars com espacials, i la seua aplicació per a aprofundir en la biologia renal i les seues patologies, especialment en la Poliquistosi Renal Autosòmica Dominant (PRAD). La PRAD és un trastorn genètic que es caracteritza per la formació progressiva de quists renals plens de líquid, que freqüentment deriva en insuficiència renal.

Inicialment, desenvoluparem un Atlas Renal Murí integral, mitjançant la integració de diversos conjunts de dades de seqüenciació d'ARN unicel·lular per a crear un mapa de referència dels tipus cel·lulars renals. Aquest atlas ofereix un model jeràrquic de les poblacions cel·lulars del ronyó, cosa que millora la classificació cel·lular i identifica marcadors fiables tant per a poblacions cel·lulars conegudes com per a aquelles que havien passat desapercebudes. Posteriorment, aplicarem tècniques de transcriptòmica espacial en ronyons de ratolí, tant sans com malalts, emprant el nostre Atlas Renal Murí per a millorar la precisió en la identificació de tipus cel·lulars. Aquest abordatge va revelar un increment de certs tipus cel·lulars en la PRAD, incloent-hi fibroblasts, cèl·lules associades a processos de reparació i cèl·lules immunes. Una troballa destacable fou la identificació de cèl·lules del túbul proximal amb reparació fallida, presents exclusivament en ronyons malalts i concentrades als voltants de les formacions quístiques. L'anàlisi dels patrons de comunicació cel·lular en el microambient quíctic ens va permetre descobrir interaccions lligand-receptor crucials que podrien contribuir a la progressió de la malaltia.

Davant els reptes que presenta la integració de diversos conjunts de dades unicel·lulars, desenvoluparem un nou marc computacional anomenat spVIPES. Aquesta metodologia distingeix entre factors compartits i específics en dades unicel·lulars, permetent una integració més robusta de dades procedents de diferents condicions, espècies o lots experimentals. Demostrarem la superioritat de spVIPES tant en dades simulades com reals, aplicant-lo en estudis comparatius entre espècies, models de lesió renal i estudis d'estimulació immunitària.

Finalment, duguérem a terme estudis pilot per a optimitzar la seqüenciació d'ARN de nuclis individuals en etapes primerenques de PRAD, analitzant mostres renals en diferents fases de la malaltia. Aquest treball va proporcionar informació preliminar sobre els canvis cel·lulars primerencs i les vies moleculars implicades en la progressió de la PRAD, assentant les bases per a futurs estudis més exhaustius.

En conjunt, aquests avanços en els mètodes d'anàlisi unicel·lular i la seua aplicació en la biologia renal ofereixen noves perspectives sobre el panorama cel·lular i molecular de la PRAD.