**FENOTIPADO NEUROMETABÓLICO DE ENFERMEDADES DEL NEURODESARROLLO CON AFECTACIÓN EN LA NEUROTRANSMISIÓN**

Sofía Illescas, Guerau Fernández, Alfonso Oyarzábal y Àngels García-Cazorla

INTRODUCCIÓN: La caracterización de la fisiopatología de las enfermedades del neurodesarrollo es esencial para la definición de nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, su estudio presenta dificultades debido a sus etiologías variadas y complejas, lo que ha supuesto que áreas de la fisiopatología como el componente metabólico esté infra-estudiado. Las ciencias ómicas se postulan como una herramienta prometedora para la investigación de estos trastornos, permitiendo el análisis integrado de varias áreas del metabolismo en un mismo ensayo. Esto redundará en un mejor conocimiento de las patologías del neurodesarrollo y en la definición de nuevas estrategias terapéuticas.

OBJETIVOS: El objetivo de este estudio fue realizar análisis específicos de metabolómica y lipidómica en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con patologías en el neurodesarrollo (síndrome de Rett, GRINpatías y defectos en STXBP1), comparando sus perfiles con los de controles sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se incluyeron muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes síndrome de Rett (n=14 pacientes), GRIN (n=7) y STXBP1 (n=4), así como de controles (n=5). Los perfiles metabólicos/lipídicos se generaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). Se analizaron metabolitos relacionados con monoaminas (tirosina y triptófano) y con el metabolismo energético, además de 350 lípidos. Para el análisis de datos se realizó un análisis estadístico univariado y multivariado utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, análisis de componentes principales (PCA) y proyecciones ortogonales a las estructuras latentes (OPLS-DA). Finalmente, se analizaron las vías metabólicas posiblemente alteradas en cada patología por medio de análisis de enriquecimiento de conjuntos de metabolitos, análisis de rutas metabólicas y análisis de redes.

RESULTADOS: Hemos definido alteraciones en el componente neurometabólico en estas patologías clásicas de la neurotransmisisón. En las muestras de síndrome de Rett, se observaron alteraciones en las vías metabólicas de fenilalanina, tirosina y triptófano, que dependen del mismo transportador para cruzar la barrera hematoencefálica (BBB). También se observaron alteraciones en el metabolismo del fosfato de inositol y en la señalización de fosfatidilinositol. Finalmente, se detectaron alteraciones sugestivas de desregulación de la vía de las pentosas fosfato, que podrían ser una diana terapéutica. En cuanto al análisis de lipidómica, no se encontraron diferencias significativas entre los controles y los diferentes grupos de pacientes, aunque si se observaron diferencias significativas al comparar muestras de pacientes GRIN vs STXBP1, lo que sugiere una posible “firma lipídica” para cada una de estas patologías.

CONCLUSIONES: La integración multi-ómica de trastornos complejos del neurodesarrollo avanza en la comprensión de su fisiopatología, arrojando luz sobre una característica poco estudiada como es su componente metabólico. Estos hallazgos pueden proporcionar información valiosa para el diseño de nuevas terapias y tratamientos para pacientes con trastornos del neurodesarrollo, avalando el interés en su estudio.