



O-13 - CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LNCRNAS ASOCIADOS A DIABETES TIPO EN LA DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

I. González-Moro^a, A. Olazagoitia-Garmendia^a, A. Castellanos-Rubio^b e I. Santín^b

^aUniversidad del País Vasco, Instituto e Investigación Sanitaria Biocruces, Bilbao. ^bUniversidad del País Vasco, Instituto e Investigación Sanitaria Biocruces, CIBERDEM, Bilbao.

Resumen

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es caracterizar el impacto funcional de ARN largos no codificantes (lncRNAs; *long non-coding RNAs*) asociados a diabetes tipo 1 (DM1) en la disfunción de la célula ? pancreática. Nuestra hipótesis de trabajo es que polimorfismos asociados a DM1 localizados en lncRNAs pueden alterar su función, alterando rutas génicas potencialmente importantes para el funcionamiento de la célula ?. En este trabajo nos hemos centrado principalmente en lncRNAs cuya expresión está modulada por estímulos diabetogénicos como las citocinas pro-inflamatorias o las infecciones víricas.

Material y métodos: La expresión de los lncRNAs asociados a diabetes se analizó en la línea EndoC-?H1 y en islotes pancreáticos humanos en condición basal o tras el estímulo con agentes diabetogénicos (IL-1? + IFN?, dsRNA viral o infección con Coxsackie Virus B5). Se realizaron estudios funcionales en la línea de célula ? pancreática humana EndoC-?H1. Para ello, se realizaron experimentos de sobre-expresión y disruptión génica de los lncRNAs de interés mediante vectores de sobre-expresión o la técnica CRISPR-Cas9 y silenciamiento con siRNAs, respectivamente. Se utilizaron diversas técnicas de biología molecular (Q-PCR, Western blot, RIP, RAP, etc.) para caracterizar la función de los lncRNAs de interés.

Resultados: Nuestros resultados indican que varios lncRNAs asociados a DM1 participan en la regulación de la inflamación y la apoptosis de la célula ? pancreática. En este sentido, hemos caracterizado los mecanismos moleculares por los que *Lnc13* regula la inflamación de la célula ? inducida por infecciones víricas. Hemos demostrado que mediante su interacción con la proteína PCBP2 promueve la estabilidad de STAT1, aumentando su activación y la producción de quimicinas pro-inflamatorias de manera alelo-específica. Por otro lado, hemos observado que un lncRNA asociado con DM1 (*LncBACH2*) regula la expresión del gen candidato para DM1 *BACH2*. Además el silenciamiento de *LncBACH2* aumenta la activación de caspasa 3 inducida por citocinas, provocando un aumento en la apoptosis de la célula ?. Otro lncRNA asociado a DM1 regula la expresión del gen candidato *EBI2*, un regulador de una ruta génica implicada en las respuestas antivirales que está Enriquecida con genes asociados a DM1.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que los lncRNAs asociados a DM1 participan en la regulación de rutas implicadas en la disfunción de la célula ? en DM1 y que polimorfismos en los mismos pueden alterar la regulación de las mismas provocando un aumento de la inflamación o la muerte de la célula ? pancreática. Estos resultados abren la puerta al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas centradas en la modificación de la expresión de lncRNAs.

Financiación: Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por jóvenes investigadores 2018. Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Proyecto 2015111068).