



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



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 β 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 β . 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- β H1 y en islotes pancreáticos humanos en condición basal o tras el estímulo con agentes diabetogénicos (IL-1 β + IFN γ , dsRNA viral o infección con Cocksackie Virus B5). Se realizaron estudios funcionales en la línea de célula β pancreática humana EndoC- β H1. Para ello, se realizaron experimentos de sobre-expresión y disrupción 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 β pancreática. En este sentido, hemos caracterizado los mecanismos moleculares por los que *Lnc13* regula la inflamación de la célula β 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 quimioquinas 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 β . 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 β 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 β 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).