Endocrinol Diabetes Nutr. 2021;68(Espec Cong 1):15

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

CO-015 - Un lncRNA asociado a parámetros clínicos ligados a la diabetes tipo 2 regula la expresión del gen de la Transglutaminasa 2 en célula β pancreática

I. González-Moro[a,2], M. Sebastián-de la Cruz[a,2], H. Rojas-Márquez[a], A. Olazagoitia-Garmendia[a,2], J. Mentxaka[a], L. Mendoza[a], A. Lluch[c], J. Fernández-Real[c,4], F. Ortega[c,4], A. Castellanos-Rubio[a,2,5,6] e ***I. Santin Gómez[a,2,5]***

[a]Universidad del País Vasco (UPV/EHU). [b]Biocruces Bizkaia Health Research Institute. [c]Institut d'Investigació Biomèdica de Girona. [d]Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición. [e]Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. [f]Ikerbasque - Basque Foundation for Science.

Resumen

Introducción y objetivos: La transglutaminasa 2 (TGM2) es una proteína G y enzima multifuncional que cataliza reacciones de transamidación. Se expresa en los islotes pancreáticos y participa en la producción y secreción de insulina. Recientemente ha sido identificado el *LOC107987281*, un ARN largo no codificante (lncRNA) que se transcribe de uno de los intrones de *TGM2*. El objetivo del presente estudio fue investigar la posible implicación del *LOC107987281* en la función de la célula β pancreática y en el desarrollo de diabetes.

Material y métodos: Mediante ensayos TaqMan, se genotipó en 557 sujetos un polimorfismo de nucleótido único (rs2076380) localizado en el exón de *LOC107987281* (intrónico para *TGM2*). La expresión de *LOC107987281* y *TGM2* se determinó mediante PCR a tiempo real en varios tejidos humanos y la línea celular β pancreática humana EndoC-βH1. La sub-localización celular del *LOC107987281* se determinó mediante el análisis de la fracción citoplasmática y nuclear de célula β. Sistemas de sobreexpresión y silenciamiento, basados respectivamente en plásmidos y RNAs de silenciamiento (siRNAs), fueron aplicados para modificar *LOC107987281* en células β cultivadas *in vitro*. Ensayos de activación del promotor se realizaron mediante un plásmido de luciferasa bajo el control del promotor del gen *TGM2* (promTGM2).

Resultados: El genotipado del rs2076380 reveló que este polimorfismo en mujeres está asociado ($p = 0,016$) con el nivel de insulina basal y estimulado (120 min de un test de tolerancia oral a la glucosa), así como con el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR ($p = 0,001$) y la glucosa en ayunas ($p = 0,005$). Se observó que la expresión de *LOC107987281* correlaciona con la expresión de *TGM2* en tejidos humanos (R de Spearman = 0,87 (0,59-0,9), $p < 0,001$). Los estudios de localización indicaron que *LOC10798728* se ubica principalmente en el núcleo, lo que sugiere su implicación en la regulación de la transcripción. Por otro lado, la inhibición del *LOC107987281* en células β provocó un descenso significativo en la expresión de *TGM2*, mientras que la sobreexpresión del lncRNA prácticamente duplicaba la expresión de esta enzima. Por último, células co-transfectadas con el plásmido para la sobrexpresión del *LOC10798728* y el plásmido promTGM2 emitían más señal luciferasa que las células control, cuyo resultado implica que el *LOC10798728* se une activamente al promotor de *TGM2* para inducir su expresión.

Conclusiones: Este estudio describe las implicaciones biológicas del *LOC10798728*, cuya genética está relacionada con parámetros clínicos ligados a la función de la célula β pancreática y a la diabetes. Nuestros resultados muestran que el *LOC10798728* regula activamente la expresión de *TGM2* en célula β pancreática, sugiriendo su implicación en la producción y secreción de insulina, y su potencial contribución a la patogénesis de la diabetes.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.