



## CO-016 - UN LNCRNA ASOCIADO A DIABETES TIPO 1 (LNC-RINABCIN) PARTICIPA EN LA INFLAMACIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA MEDIANTE LA REGULACIÓN DE GENES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA ANTIVIRAL

I. González Moro<sup>a,b</sup>, K. García Etxebarria<sup>c</sup>, L. Mendoza<sup>a</sup> y I. Santín Gómez<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup>Universidad Del Pais Vasco, Leioa. <sup>b</sup>IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo. <sup>c</sup>IIS Biodonostia, Donostia. <sup>d</sup>CIBERDEM.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Muchos de los polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados con la diabetes tipo 1 (DM1) se encuentran en regiones no-codificantes del genoma humano, y más concretamente en ARNs largos no-codificantes (lncRNA). Aunque estos polimorfismos pueden alterar su estructura, expresión y función, los mecanismos por los que la mayoría de lncRNAs contribuyen a la patogénesis de la DM1 se desconocen. En este trabajo, hemos caracterizado la función de un lncRNA (lnc-RINABCIN) que contiene un SNP asociado a DM1 y caracterizado su impacto en la inflamación de la célula  $\beta$  pancreática.

**Material y métodos:** La expresión y localización de lnc-RINABCIN se analizó en la línea EndoC- $\beta$ H1 en situación basal y tras el estímulo con un análogo sintético de ARN viral de doble hebra (PIC). Para identificar potenciales dianas de lnc-RINABCIN, se realizó un RNAseq en células  $\beta$  control y tras la sobreexpresión del lncRNA. Se realizaron estudios funcionales en las células EndoC- $\beta$ H1 mediante experimentos de sobreexpresión y disrupción génica usando 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, etc.) para caracterizar la función del lncRNA.

**Resultados:** lnc-RINABCIN se localiza en el núcleo de las células  $\beta$  humanas y su expresión aumenta en respuesta a una infección vírica. El análisis de RNAseq de células  $\beta$  desveló que la sobreexpresión de lnc-RINABCIN provoca un aumento en la expresión de genes estimulados por interferones de clase I (ISGs) y relacionados con la respuesta antiviral, como ISG15, ISG20, OAS1, IFI6, STAT1 y IFIT1, entre otros. Además, observamos que la sobreexpresión del lncRNA con el alelo de riesgo para DM1 provocaba una mayor activación de estos genes en comparación con la sobre-expresión del lncRNA con el alelo protector. Los promotores de los genes modulados por lnc-RINABCIN contienen lugares de unión a CTCF, un factor de transcripción que participa en la remodelación de la cromatina. Mediante estudios de inmunoprecipitación del ARN (RIP) hemos observado que en presencia de ARN viral, lnc-RINABCIN interactúa con CTCF, especialmente cuando lnc-RINABCIN tiene el alelo de riesgo para DM1.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que lnc-RINABCIN participa en la regulación de la inflamación de la célula  $\beta$  pancreática mediada por infecciones virales de manera alelo-específica. Además, sugieren que lnc-RINABCIN podría modular la expresión de genes pro-inflamatorios y antivirales mediante la remodelación de la cromatina en regiones reguladoras de la transcripción, vía unión a CTCF. En conclusión, este estudio proporciona información sobre los mecanismos moleculares por los que un SNP asociado a DM1 en un lncRNA puede influir en la inflamación de la célula  $\beta$  pancreática y en la patogénesis

de la DM1.