



CO-003 - EL LNCRNA ASOCIADO A DIABETES TIPO 1 LNCICOS-LG REGULA LA APOPTOSIS DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

L. Bergara Muguruza^{a,b}, J. Mentxaka Salgado^{a,b}, A. Castellanos Rubio^{a,b,c,d} e I. Santin Gómez^{a,b,c}

^aUniversidad del País Vasco, Leioa, España. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Barakaldo, España. ^cCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España. ^dIkerbasque Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune compleja que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles tras la exposición a factores ambientales, como infecciones virales. Varias variantes genéticas asociadas a la susceptibilidad a la T1D se encuentran en regiones no codificantes del genoma humano, incluyendo ARN largos no codificantes (lncRNAs). Una de estas, el ARN largo no codificante del ligando coestimulador inducible de linfocitos T (lncICOS-LG), presenta un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) (rs6518350) asociado a la DM1. El objetivo de este estudio es caracterizar la función de lncICOS-LG en las células β pancreáticas, en el contexto de la inflamación y las infecciones virales, y desvelar su posible papel en la patogénesis de la T1D.

Material y métodos: Se realizó un RNAseq en células EndoC- β H1 que expresaban el lncRNA con el alelo de riesgo o de protección para DM1 para identificar rutas regulados por el lncRNA. Se realizaron estudios funcionales *in vitro* basados en la sobreexpresión y disrupción del lncRNA para caracterizar la función del mismo.

Resultados: El lncRNA lncICOS-LG se expresa ampliamente en varios tejidos humanos, incluidas las células de los islotes pancreáticos y las células β . Su expresión aumenta en las células β pancreáticas humanas en respuesta al ácido poliinosínico-policitidílico (PIC), un análogo sintético de ARN de doble cadena que simula infecciones virales. Además, encontramos que su expresión es mayor en las fracciones celulares citoplásmicas tras la exposición intracelular al PIC. En el contexto de la inflamación, la expresión de lncICOS-LG también aumenta tras la adición de citoquinas proinflamatorias. Los datos de RNAseq revelaron varios genes diferencialmente expresados en base al genotipo del SNP asociado a DM1, incluidos genes relacionados con la apoptosis y el estrés del retículo endoplásmico. En este sentido, la sobreexpresión de la forma protectora de lncICOS-LG disminuía la expresión inducida por PIC de ATF3, un factor de transcripción proapoptótico en células β . En la misma línea, la sobreexpresión de la forma protectora de lncICOS-LG protege a las células β de la apoptosis inducida por PIC. Se ha observado que el lncRNA interacciona con ATF3 en situación basal, pero que esta interacción desaparece en presencia de una infección viral.

Conclusiones: En conjunto, nuestros resultados indican una función previamente desconocida de lncICOS-LG, sugiriendo su papel en la regulación de la apoptosis de la célula β pancreática.