



CO-013 - MICROPÉPTIDOS CODIFICADOS DESDE LNCRNAs: SU IMPACTO EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 1

J. Mentxaka-Salgado^{a,b}, K. García-Etxebarria^c, H. Rojas-Márquez^{a,b}, A. Olazagoitia-Garmendia^{a,b}, L.M. Mendoza^d, L. Bergara^a, A. Castellanos-Rubio^{a,b,d,e} e I. Santin^{a,b,d}

^aUniversidad del País Vasco, Leioa, España. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España. ^cInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Donostia, España. ^dCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España. ^eIkerbasque Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La diabetes *mellitus* de tipo 1 (DM1) es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo influyen la susceptibilidad genética y ciertos factores ambientales desencadenantes, como las infecciones enterovirales. La gran mayoría de variantes genéticas asociadas a DM1 identificadas por GWAS se localizan en regiones no codificantes del genoma, entre las que se encuentran los RNAs largos no codificantes (lncRNAs; *long non-coding RNAs*). Aunque tradicionalmente se ha considerado que los lncRNAs no generan productos proteicos, muchos estudios han demostrado que son capaces de unirse al ribosoma y generar péptidos cortos funcionales, comúnmente denominados micropéptidos. La hipótesis de este trabajo es que infecciones víricas en célula beta pancreática promueven la unión de lncRNAs al ribosoma, favoreciendo la traducción de micropéptidos potencialmente implicados en la disfunción de la célula beta pancreática en DM1. Por ello, el objetivo principal de este estudio es identificar lncRNAs que codifiquen micropéptidos en célula β pancreática, en respuesta a una infección viral.

Material y métodos: La infección viral en una línea de células β pancreáticas humanas (EndoC- β ;H1) se simuló mediante la transfección de ácido poliinosínico-policitidílico (PIC), un ARN bicatenario sintético. Mediante un método de aislamiento de ribosomas activos, se purificó el RNA asociado a los complejos ribosómicos (riboRNA) en células β pancreáticas en estado basal y tratadas con PIC. Se realizó la secuenciación masiva del riboRNA y mediante herramientas bioinformáticas (PhyloCSF, CPC2) se evaluó el potencial codificante de varios lncRNAs. La capacidad codificante de los lncRNAs se confirmó mediante experimentos de transcripción y traducción *in vitro* de los lncRNAs de interés.

Resultados: El RNAseq demostró que existe un grupo de lncRNAs que se asocian al ribosoma en célula beta pancreática, especialmente en presencia de PIC. Mediante el entrecruzamiento de la lista de los lncRNAs detectados en nuestro RNAseq y aquellos detectados en fragmentos protegidos por el ribosoma (RPFs) de otro estudio en EndoC- β ;H1, identificamos 140 lncRNAs con alta probabilidad de codificar micropéptidos. Uno de los lncRNAs asociados al ribosoma en nuestro estudio portaba un polimorfismo asociado con el riesgo a desarrollar DM1. Los programas de predicción revelaron un marco de lectura abierto (ORF: *open reading frame*) potencialmente

codificante en dicho lncRNA. Este lncRNA asociado a DM1 se expresa preferencialmente en el citoplasma de las células beta pancreáticas, tanto en condición basal como tras la transfección con PIC. La transcripción/traducción *in vitro* del lncRNA reveló que codifica un micropéptido de 109 aminoácidos.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran la validez de esta estrategia para la identificación rápida de lncRNAs potencialmente codificantes. Además, nuestro trabajo revela la existencia de lncRNAs asociados con DM1 que codifican micropéptidos en célula beta pancreática, abriendo un nuevo campo en el estudio de la patogénesis de la DM1.