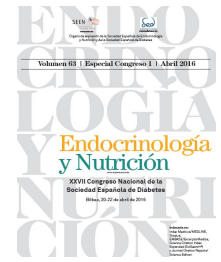




Endocrinología y Nutrición



O-010. - EL LOCUS AUTOIMMUNE *DEXI* MODULA LA INFLAMACIÓN Y MUERTE DE LA CÉLULA β PANCREÁTICA MEDIADA POR INFECCIONES VIRALES

I. Santín^a, R. dos Santos^b, L. Marroqui^b, A. Jauregi-Miguel^c, D.L. Eizirik^b y L. Castaño^a

^aGrupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación BioCruces, UPV-EHU, CIBERDEM, Barakaldo. ^bULB Center for Diabetes Research, Université Libre de Bruxelles, Bruselas. ^cLaboratorio de Inmunogenética, Departamento de Genética, Fisiología Animal y Antropología Física, UPV-EHU, Leioa.

Resumen

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja en la que influyen factores genéticos y ambientales. De hecho, en los últimos años múltiples estudios clínicos y epidemiológicos han señalado la implicación de las infecciones virales como desencadenantes ambientales, y estudios *in vitro* han demostrado que juegan un papel fundamental en la destrucción de la célula β pancreática. La región cromosómica 16p13 está asociada con diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la DM1. La señal de asociación sugiere a *CLEC16A* como el gen candidato más probable en la región, sin embargo, se ha demostrado que SNPs asociados con enfermedades autoinmunes en el intrón 19 de *CLEC16A*, modulan la expresión de un gen vecino denominado *DEXI*. Estos datos sugieren que *DEXI* puede ser el verdadero gen candidato en la región y jugar un papel en la patogénesis de la DM1 y otras enfermedades autoinmunes. El presente estudio tiene como objetivo principal caracterizar el impacto funcional del gen *DEXI* en la disfunción de la célula β pancreática mediada por infecciones virales. Las líneas de célula β pancreática INS-1E (rata) y EndoC- β H1 (humana), así como las células β primarias de rata, se transfectaron con dos RNAs de interferencia específicos para *DEXI* (inhibición de > 70%) o con un plásmido de sobre-expresión. Posteriormente, las células se expusieron a un análogo sintético de ARN viral de doble hebra (PIC) (producto de la replicación viral) o se infectaron con el Coxsackie virus B5 (CVB5). La viabilidad de las células se evaluó mediante tinción con HO-PI y conteo en microscopio de fluorescencia. La expresión de quimiocinas pro-inflamatorias y la actividad de la ruta STAT (actividad del promotor ISRE y fosforilación de STAT1) se determinó mediante RT-PCR, ensayos de luciferasa o Western blot. La inhibición de *DEXI* protege las células β de la apoptosis inducida por PIC o CVB5 (protección del 30% y 70%, respectivamente; $p < 0,001$). El silenciamiento de *DEXI* inhibe parcialmente la expresión de las quimiocinas pro-inflamatorias CXCL9, CCL5 y CXCL10 (disminución del 35-75%; $p < 0,01$). Además, la inhibición de *DEXI* provoca una reducción en la fosforilación del factor de transcripción STAT1 (forma activa) y en la actividad del promotor ISRE (regulado por STAT1/STAT2) (reducción del 70%; $p < 0,001$). La sobre-expresión de *DEXI* aumenta significativamente la expresión de quimiocinas pro-inflamatorias inducida por PIC y este efecto queda derogado en células en las que el factor de transcripción STAT1 ha sido silenciado. Estos resultados sugieren que *DEXI* regula la inflamación y la muerte mediada por virus a nivel de célula β pancreática vía modulación de la ruta STAT1 y aportan evidencia funcional a la designación de *DEXI* como gen etiológico para la DM1 en la región 16p13.