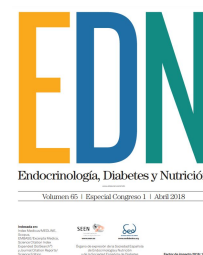




Endocrinología, Diabetes y Nutrición



O-019 - EL LNCRNA ASOCIADO A DIABETES TIPO 1 LNC13 PARTICIPA EN LA INFLAMACIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA MEDIANTE LA REGULACIÓN DE LA RUTA PROINFLAMATORIA STAT1/2

I. Santín^a, A. Castellanos-Rubio^b, I. Romero-Garmendia^b y L. Castaño^a

^aGrupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación Biocruces, Barakaldo. Universidad del País Vasco (UPV-EHU), Leioa y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barakaldo. ^bDepartamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco, Leioa.

Resumen

El avance en la genética de la diabetes tipo 1 (DM1) ha posibilitado la asociación de múltiples regiones polimórficas del genoma con el riesgo a desarrollar la enfermedad. La mayoría de las variantes que han sido asociadas con la DM1 están localizadas en regiones no codificantes del ADN. Se ha descrito que alrededor del 10% de los polimorfismos asociados con enfermedades autoinmunes están localizados en ARN largos no codificantes (lncRNA). Estas moléculas no codificantes juegan un papel clave en la regulación de la expresión génica, por lo que polimorfismos asociados con DM1 localizados en lncRNA podrían alterar su capacidad reguladora provocando un cambio en la expresión de genes potencialmente importantes para la función de la célula beta pancreática. El objetivo principal del presente trabajo es caracterizar el impacto funcional de un lncRNA asociado con la DM1 (*Lnc13*) en la disfunción de la célula beta. Se realizaron estudios funcionales *in vitro* en la línea de célula beta pancreática humana EndoC-bH1. Se transfectaron plásmidos de sobre-expresión de *Lnc13* portadores del alelo de riesgo o del alelo protector para DM1. Posteriormente, las células se expusieron a un análogo sintético de ARN viral (PIC) para simular la presencia de un estímulo potencialmente diabetogénico. La expresión de quimiocinas proinflamatorias y la fosforilación de STAT se analizó mediante RT-PCR y Western blot. La localización celular de *Lnc13* se estudió mediante el análisis de su expresión en fracciones subcelulares y la interacción de *Lnc13* con otras moléculas se determinó mediante inmunoprecipitación de ARN. La sobre-expresión de *Lnc13* provoca un aumento en la expresión del factor de transcripción proinflamatorio STAT1 y en su activación tanto en estado basal como tras la exposición a PIC. El aumento provocado por la sobre-expresión de *Lnc13* que porta el alelo de riesgo para DM1 es superior al provocado por el que porta el alelo protector. En estado basal, el aumento en la activación de STAT1 provocada por la sobre-expresión de *Lnc13* correlaciona con un aumento en la expresión de diversas quimiocinas, siendo el alelo de riesgo el que provoca un aumento más notable. Nuestros estudios han demostrado que la exposición intracelular con PIC induce la translocación de *Lnc13* del núcleo al citoplasma y promueve que *Lnc13* interaccione con una proteína reguladora de STAT1 denominada PCBP2, que a su vez parece estar regulando la estabilidad del ARN de STAT1 y STAT2. Estos resultados sugieren que *Lnc13* regula la inflamación de la célula beta vía modulación de la ruta STAT1/STAT2. La ruta STAT1 juega un papel crucial en la disfunción de la célula beta, por

lo que el hecho de que *Lnc13* aumente la activación de dicha ruta de manera alelo-específica aporta evidencia funcional a su asociación genética con la DM1.