

SESIÓN 1: INMUNOLOGÍA Y GENÉTICA

Genoma no codificante asociado con la susceptibilidad para la enfermedad celíaca

Ainara Castellanos-Rubio^{a,b,c}, Nora Fernández-Jiménez^{a,c}, Radomir Krachmarov^b, Xiaobing Luo^d, Govind Bhagat^b, Peter Green^b, Robert Schneider^e, Megerdith Kiledjian^d, José Ramón Bilbao^{a,c} y Sankar Ghosh^b

^aUniversidad del País Vasco (UPV/EHU)

^bColumbia University

^cBioCruces Health Research Institute

^dRutgers University

^eNYU School of Medicine

Los GWAS (estudios de asociación del genoma completo) han descrito alrededor de 40 regiones asociadas a riesgo de enfermedad celíaca (EC) localizadas en partes no codificantes del genoma. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) asociado rs917997 se encuentra 1,5 kb aguas abajo del gen *IL18RAP*, un gen que se ha relacionado con la EC y otras patologías autoinmunes. Dado que en el equivalente a esta región en el genoma de ratón se transcribe lnc13 (un ARN de cadena larga no codificante [lncARN]), se analizó la región en humanos y se encontró que las células humanas también sintetizan este lncARN, describiéndose un gen nuevo que alberga una variante de riesgo de desarrollar EC.

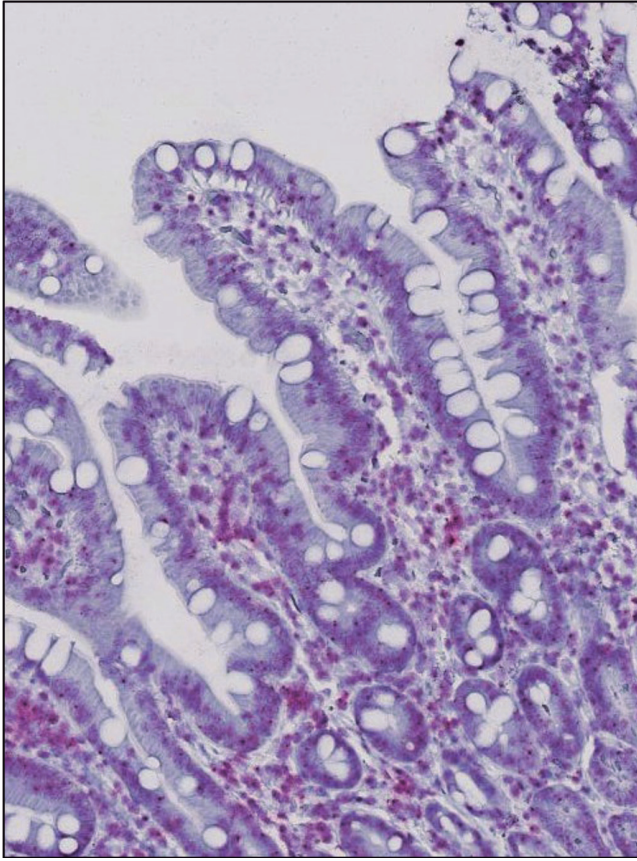
Este lncARN se transcribe y regula de forma independiente del gen codificante *IL18RAP*. La expresión de *IL18RAP* esta inducida tanto en las biopsias intestinales de los celíacos como en macrófagos estimulados con lipopolisacárido (LPS) (tratamiento que simula la respuesta inmune). Sin embargo, en las mismas condiciones, la expresión de lnc13 se ve reducida. Esta reducción en lnc13 es dependiente del factor de transcripción NFκB (factor nuclear κB), que está constitutivamente activo en el intestino de los pacientes celíacos (incluso con dieta sin gluten). Se observó que en los macrófagos activados con LPS el factor de transcripción NFκB se activa e induce la expresión de la proteína Dcp2, un regulador negativo de la estabilidad de los ARN que desestabiliza lnc13 y mantiene bajos sus valores. Así, los pacientes celíacos presentan valores reducidos de lnc13 debido a la desestabilización del lncARN mediada por Dcp2 y el factor de transcripción NFκB (fig. 1).

También se observó que los niveles de expresión de lnc13 se correlacionan negativamente con los de varios genes inflamatorios, algunos de los cuales están sobreexpresados en la EC. Se pudo confirmar que la función de lnc13 es inhibir la expresión de estos genes inflamatorios en células en las que la respuesta inmune está inactiva. Al igual que en otros lncARN conocidos, lnc13 se encuentra principalmente en el núcleo celular y silencia la expresión génica mediante su unión a factores de la cromatina. Concretamente, lnc13 forma un complejo con la proteína hnRNPD y con la enzima histona-deacetilasa 1 (HDAC1). En células no estimuladas el complejo represor formado por lnc13 se localiza en los promotores de los genes proinflamatorios manteniéndolos transcricionalmente inactivos. En este trabajo se demuestra cómo lnc13, hnRNPD y HDAC1 se asocian a los promotores de varios genes pero aún queda por aclarar si existen más genes diana de este lncARN.

La actividad de lnc13 está mediada por su interacción con la proteína hnRNPD, y esta interacción es dependiente del genotipo del SNP asociado. En presencia del alelo de riesgo rs917997*T, la interacción del lncARN con la proteína hnRNPD es más débil, lo que reduciría la capacidad de lnc13 para regular la expresión de los genes inflamatorios a los que se une. Este descubrimiento subraya la relevancia de la estructura tridimensional de las moléculas de ARN y revela cómo los cambios pequeños en la secuencia de ARN pueden tener un impacto funcional importante.

En resumen, en este estudio se observa que lnc13 (un lncARN desconocido hasta ahora) está alterado en la EC y

Intestino sano



Intestino celíaco

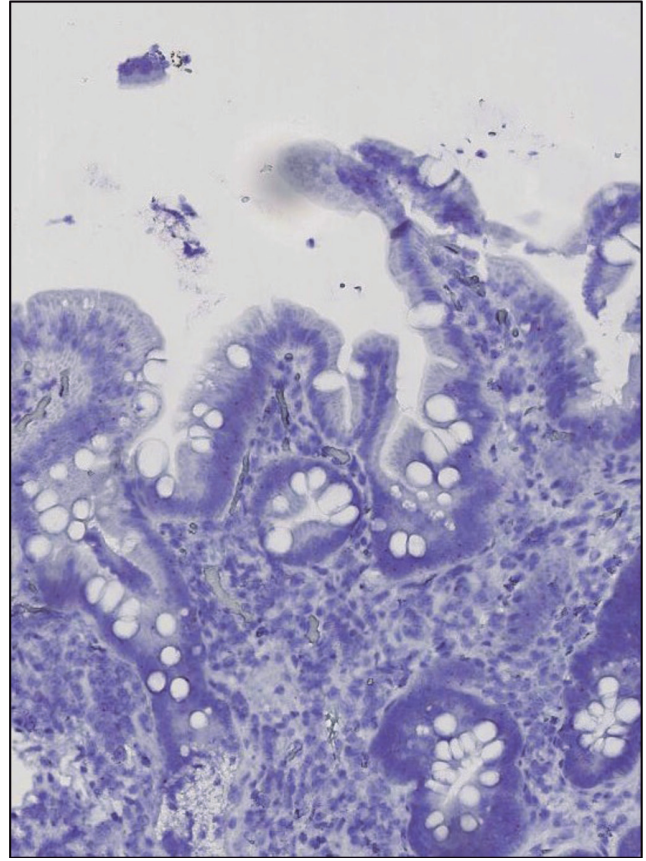


Figura 1. Hibridación in situ del ARN de cadena larga no codificante lnc13 (puntos rojos). Los pacientes celíacos presentan valores más bajos de lnc13 en la mucosa intestinal.

además representa cómo un SNP asociado a una enfermedad compleja puede directamente afectar la función de un lncARN. Es posible que otros SNP asociados con riesgo a enfermedades comunes actúen de manera similar, pero por el momento no es posible predecir cómo actúan estas moléculas.

Estudios experimentales sobre el funcionamiento de los lncARN ayudarán a descifrar los principios moleculares que gobiernan su biología y permitirán sentar las bases para el diseño de nuevas terapias dirigidas.