

# 2 motako diabetesari asoziatuiko RNA ez-kodetzaile batek 2 transglutaminasa genearen adierazpena erregulatzen du pankreako beta-zeluletan.

Itziar González-Moro<sup>1,2</sup>, Maialen Sebastián-delaCruz<sup>1,2</sup>, Henar Rojas-Márquez<sup>1</sup>, Ane Olazagoitia-Garmendia<sup>1,2</sup>, Jon Mentxaka-Salgado<sup>1</sup>, Luis Manuel Mendoza<sup>1</sup>, Aina Lluch<sup>3</sup>, Francisco José Ortega<sup>3</sup>, Ainara Castellanos-Rubio<sup>1,2,4,5</sup>, Izortze Santin<sup>1,2,4</sup>  
<sup>1</sup>UPV/EHU, <sup>2</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, <sup>3</sup>IDIBGI, <sup>4</sup>CIBERDEM, <sup>5</sup>Ikerbasque.



## 1. sarrera

2 motako diabetesa (T2D) gaixotasun endokrino bat da zeinean intsulinararen ekoizpen eta jariapen desegokia ematen den. Gaixotasun multifaktoriala den arren, faktore genetikoek berebiziko garrantzia dute eritasun honen sorreran.

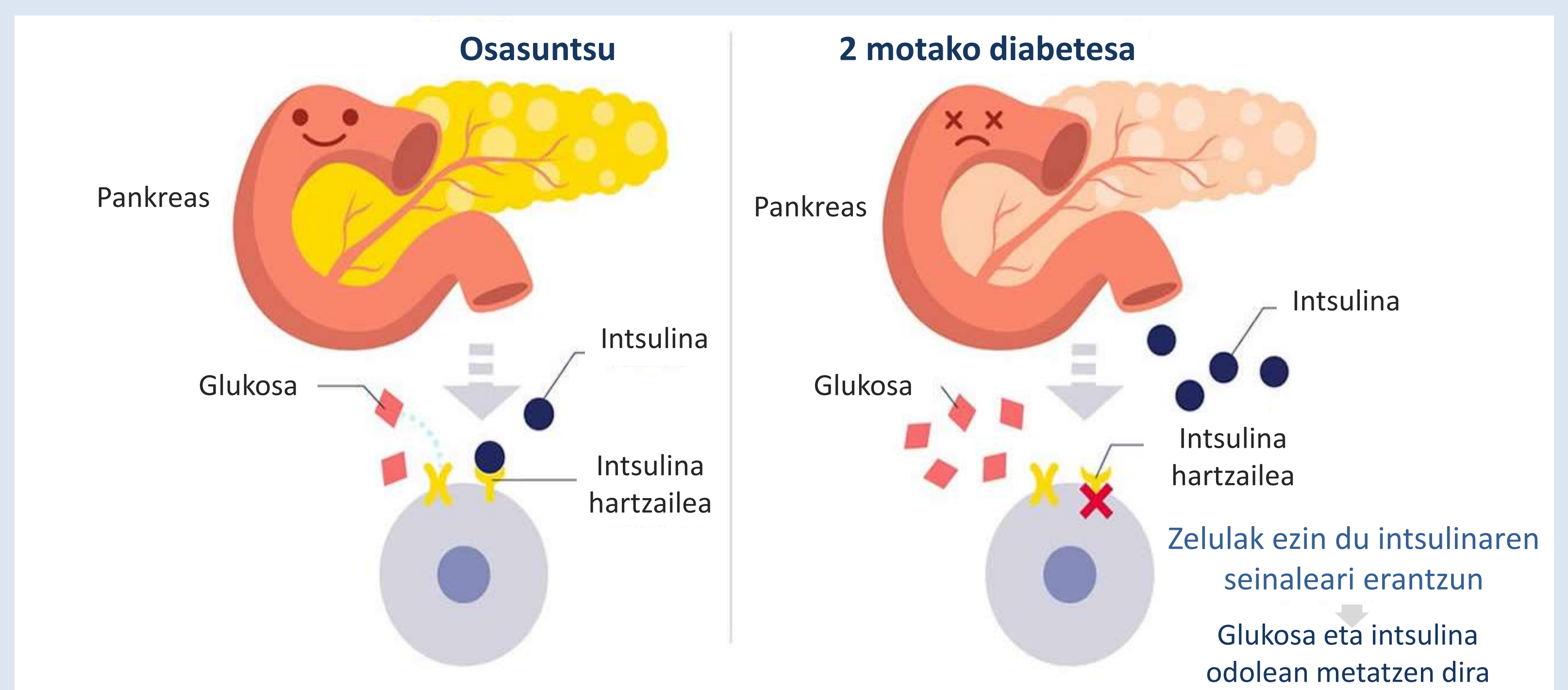
*TGM2* geneak intsulina ekoizleak diren beta-zeluletan intsulinararen jariapenean parte hartzen du. Zenbait zelula lerrotan egindako ikerketetan, *TGM2* genearen adierazpenarekin korrelazio zuzena duen RNA luze ez kodetzaile (lncRNA) bat (*LOC107987281*) identifikatu da. lncRNA honek nukleotido bakarrekoko polimorfismo (SNP) bat dauka bere lehenengo exoian; *TGM2* gene kodetzailean intronikoa dena.

Horrela, gure ikerketaren hipotesia, *LOC107987281*ren funtzioa aldatu dezaketen polimorfismoek *TGM2*aren adierazpena aldatu eta intsulinararen jariapenean eta T2Daren garapenean eragina izan dezaketela da.

## 2. Helburuak

Ikerketa honen helburua *LOC107987281* deritzon RNA luze ez-kodetzailearen pankreako beta-zeluletan duen funtzioa ikertzea da.

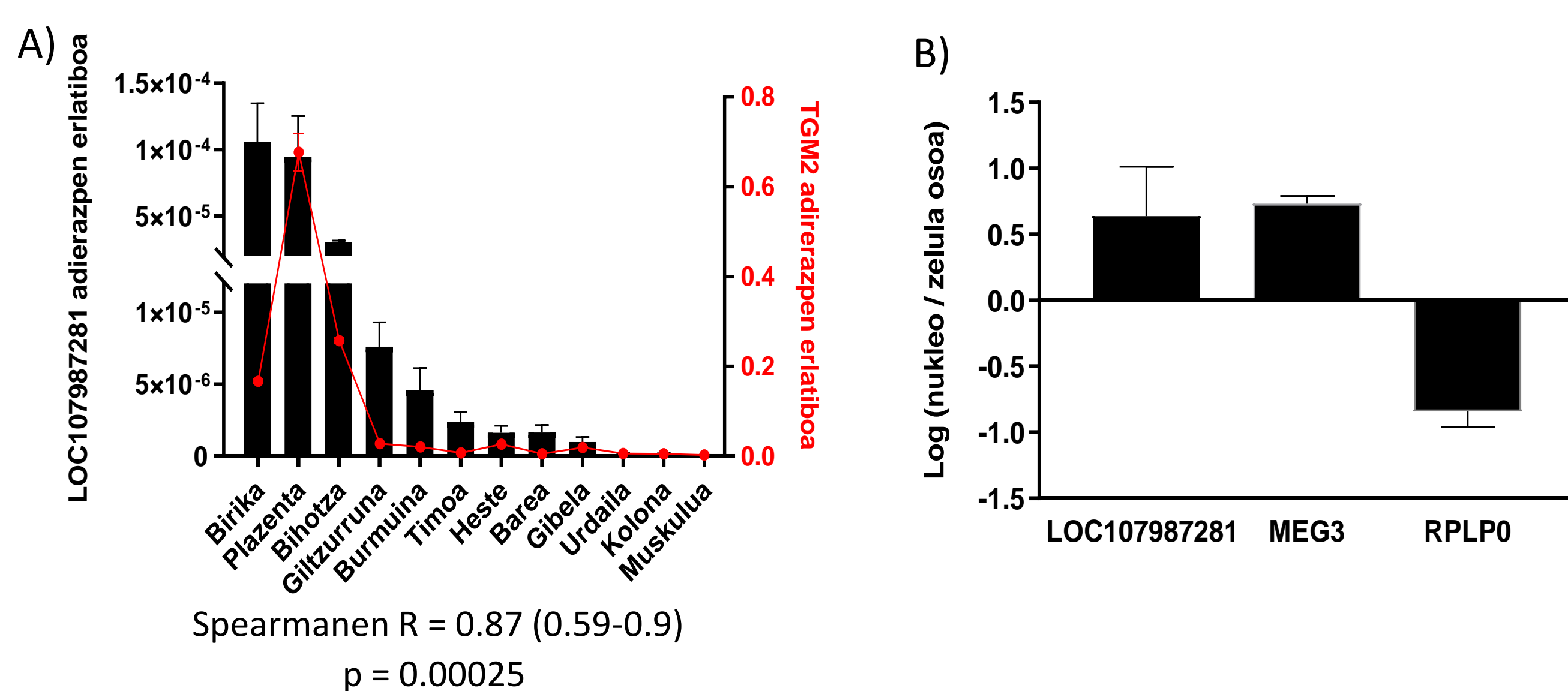
- Alde batetik, *LOC107987281* genean dagoen polimorfismoaren eta 2 motako diabetesaren artean egon daitekeen erlazioa aztertzea.
- Bestalde, pankreako beta-zeluletan lncRNA honek *TGM2* genearen adierazpenaren erregulazioan eduki dezakeen funtzioa aztertzea.



## 3. Emaitzak

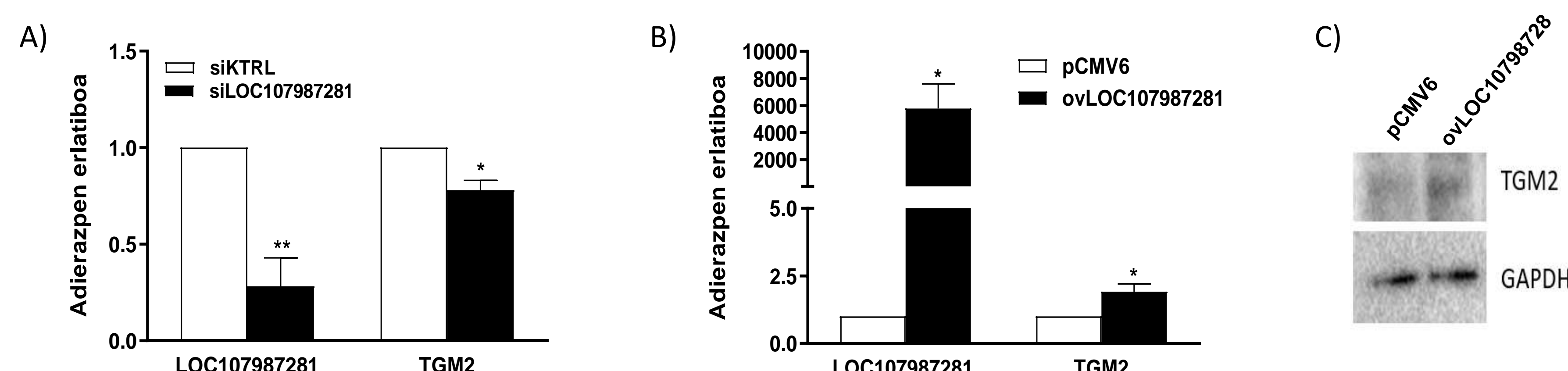
**1.taula. *LOC107987281*an dagoen rs2076380 polimorfismoaren eta diabetesarekin erlazionatutako zenbait parametroen arteko asoziazio ikerketa.** 391 emakumezko osaturiko kohorte batean rs2076380 polimorfismoaren analisia egin zen, eta ostean, 2 motako diabetesarekin lotura duten zenbait parametroen duen erlazioa aztertu zen. Glukosa maila, intsulina maila barauan, glukosa hartu eta geroko intsulina maila eta intsulinarekiko erresistentzia (HOMA-IR) neurtu ziren.

rs2076380	AA (n=33)		AG (n=178)		GG (n=180)		ANOVA
	Batez bestekoa	Desbideraketa estandarra	Batez bestekoa	Desbideraketa estandarra	Batez bestekoa	Desbideraketa estandarra	
Glukosa (mg/dl)	106,0	30,4	95,2	16,5	93,8	19,7	0,005
INTSULINA barauan	31,8	20,0	21,0	12,4	19,3	11,9	0,001
INTSULINA (glukosa + 120min)	113,6	110,4	113,3	93,9	80,0	72,0	0,010
HOMA-IR	7,0	13,0	3,8	4,1	3,4	6,1	0,016



**1.Irudia. *LOC107987281* eta *TGM2* geneen adierazpenak giza ehun desberdinetan korrelazionatzen dira eta *LOC107987281* lncRNA pankreako beta-zeluletan nuklearra da.** A) Zutabe beltzek *LOC107987281* genearen adierazpen-balioak erakusten dituzte. Puntu gorriek *TGM2* genearen adierazpen balioak zehazten ditu. Ikerturiko bi geneen adierazpenen korrelazioa aztertu da, Spearmanen korrelazio-analisiaren bitartez. B) *LOC107987281* adierazpena beta-zelulen frakzio nuklear eta zelula erazkin osoan neurtu zen. Kontrol nuklear modura *MEG3* eta kontrol zitoplasmatico modura *RPLP0* aztertu ziren. Emaitza 3 erreplika esperimentalen batez bestekoa ± SEM bezala adierazi dira.

**2.Irudia. Pankreako beta-zeluletan *LOC107987281* lncRNAk *TGM2*ren adierazpena kontrolatzen du.** A) Isilarazpena gauzatzeko siLOC107987281 izendatu dugun siRNA molekula transfektatu zen. B) Gainadierazpena aurrera eramateko ovLOC107987281 plasmidoaren bitartez egin zen, kontrol modura pCMV6 plasmido hutsea transfektatuz. Geneen adierazpena qPCRaren bitartez zehaztu ziren, *HPRT* gene konstitutiboaren bitartez normalizatuz. Emaitzak hiru esperimentu independenteen batez bestekoa ± SEM (batez bestekoaren errore estandarra) bezala adierazi dira. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 Student t-testaren arabera. C) *LOC107987281* gainadierazpen ostean *TGM2* proteina-mailaren azterketa egin zen Western-blot teknikaren bitartez (n=1).



## 4. Ondorioak

*LOC107987281* izeneko RNA luze ez-kodetzailearen exoi batean kokatzen den rs2076380 polimorfismoa 2 motako diabetesarekin bat datozen hainbat parametroekin asoziatua dago. Gainera, pankreako beta-zeluletan lncRNA honek *TGM2* genearen adierazpena kontrolatzen duela ondoriozta dugu. *TGM2* proteinak intsulinararen jariapenean erregulazioan parte hartzen duela kontuan harturik, *LOC107987281* bidezidor metaboliko honen kontrolean funtzio garrantzitsua izan dezake.

Azterketa sakonagoak beharrezkoak dira lncRNA honen eginkizun zehatza ezagutzeko eta pankreako beta-zeluletan ematen den intsulinararen ekoizpen eta askapenean zer nolako eginkizuna duen azaltzeko.