

Fosfolipasa D2 entzimaren garrantzia melanomaren sorreran eta garapenean

Arantza Perez-Valle, María Dolores Boyano, Aintzane Asumendi

Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa.

arantza.perezv@ehu.eus

Melanoma azalean dauden melanozitoak gaiztotzearen ondorioz sortzen den minbizia da, eta larruazaleko minbizi guztien %4 izan arren, horiek eragindako heriotzen %80aren erantzule da. Minbizi mota oso agresiboa da, metastasiak sortzeko erraztasun handia baitu. Gainera, gaur egun ez da ezagutzen hura tratatzeko terapia eraginkorrik, horregatik ezinbestekoa da biomarkatzaile berriak aurkitzea diagnostiko goiztiarra hobetu eta terapia berriak garatzeko.

Zentzu horretan, fosfolipasa entzimen eta minbiziaren arteko lotura zabalki ikasi da. Proteina horiek funtsezko papera betetzen dute zeluletan. Izan ere, fosfolipidoak hidrolizatzen dituzte gantz azido askeak eta bigarren mezulari lipidikoak askatuz. Azken horiek ezinbestekoak dira zelulen hainbat funtzio garrantzitsutan, esaterako, seinaleen transdukzioan, zelulen hazkuntzan eta apoptosian. Prozesu horiek guztiak minbiziarekin estuki lotuta daude. Horregatik, entzima-familia horren eta minbiziaren arteko zerikusia sakonean aztertu da, batez ere bularreko eta koloneko minbizian. Aldiz, ez da ezagutzen proteina horiek melanoman duten garrantzia. Beraz, lan honen helburu nagusia entzima horiek melanomaren sorreran eta garapenean zer-nolako betekizuna duten aztertzea da. Autore batzuek D2 isoforma konkretuki minbizi-sorrera eta metastasiarekin erlazionatu dute, horregatik lan honen ardatza entzima horrek melanomaren garapenean eta hedapenean duen eragina aztertzea izan da.

Lan hau zelula-lerro ezberdinetan burutu da; larruazal normaleko melanozito-lerroak, melanoma primarioak eta metastasikoak erabili dira. Horietan, fosfolipasa D1 eta D2 entzimen proteina-adierazpen maila aztertu da Western Blot eta immunofluoreszentzia teknikak erabiliz. Hemen, melanoma-lerroek melanozitoek baino fosfolipasa D2 (PLD2) proteina-maila handiagoa dutela ikusi da, hau da, zelulak gaiztotzean entzima horren adierazpena handitzen dela frogatu da. Bestalde, PLD2ak gaixotasunaren fase ezberdinetan duen garrantzia ikasteko, hiru melanoma zelula-lerrotan PLD2 proteina gainadierazi edo isilarazi da. Alde batetik, zelulen hazkuntza aztertu da. Horrela, proteina gainadieraztean melanoma-zelulak gehiago hazten direla ikusi da, eta, aldiz, isildutako lerroetan gutxitu. Beste alde batetik, zelulen inbasio-ahalmena ikertu da, eta kasu horretan, PLD2 proteina galtzeak zelulen matrize zelularra zeharkatzeko ahalmena gutxitzen duela frogatu da.

Emaitza guztiak batera aztertuta, egiaztatu da PLD2 entzima beharrezkoa dela melanomaren sorreran eta garapenean. Emaitzen garrantzia ikusita, proteina hori melanomaren biomarkatzaile gisa erabili daitekeela proposatzen da.

Gako-hitzak: melanoma, fosfolipasa, entzima, biomarkatzailea, minbizia, metastasia

Biomedikuntza

Melanoma: non gaude eta norantz goaz

Aintzane Apraiz¹, Cristina Penas¹, Arantza Pérez-Valle¹, Andrea Agüera¹, Celia Morales¹, Sergio Lage¹, Pilar Ezkurra¹, Gorka Pérez-Yarza¹, Aintzane Asumendi¹, M. Dolores Boyano¹.

Zelulen Biologia eta Histologia Saila, UPV/EHU.

aintzane.apraiz@ehu.eus

Melanoma melanozitoak deritzen zelulak gaiztotzearen ondorioz sortutako minbizi mota dugu. Eguzki-izpien kalte posibletik babesten gaituzte melanina pigmentuaren ekoizpenaren bidez baina, era berean, izpi ultramoreekiko esposizio jarraituak melanozitoetan mutazioak agerrarazi eta gaiztotzea errazten du. Melanoma goiztiar gehienek (batez ere azalean kokatuta badaude) detektatu zein ebakuntzaz eliminatzeko errazak diruditen arren, badaude gaixotasunaren garapenean negatiboki eragiten duten hainbat aspektu: batetik, melanomaz gain, badaude gehienetan onberak izaten diren melanozitoen bestelako asaldurak, *nevus* deritzenak esaterako; bata eta bestea ondo ezberdintzeak berebiziko garrantzia dauka, askotan itxuraz antzekoak izan baitaitezke. Horrez gain, melanoma zelulek azkar agertu ohi dute bestelako organoetara bidaiatu eta haietan kokatzeko ahalmena (metastasirako ahalmena) eta, askotan, detektatzen direnerako, espero baino beranduago izaten da. Migraziorako zein inbasiorako ahalmenaren garapen bizkorak minbizi mota bereziki arriskutsua bilakatzen du melanoma eta urte askotan zehar benetan urriak izan dira melanoma metastasikodun gaixoen biziraupenak (9 hilabeteko batez bestekoa). Egun, BRAF proteina mutatuaren zein MEK kinasen inhibitzaile eta immunoterapiari esker biziraupenean aurrerakada egin den arren, jarraitzen da iraupen luzeko gaixoak kontsideratzen 2 urte baino gehiago dirautenak. Minbizi oldarkor honen munduko intzidentzia 160.000 pertsonakoa da eta heriotza-tasa, berriz, 41.000koa. Aurrekari guztiak kontuan hartuta, berebiziko garrantzia dauka gaixoak fase goiztiarrean ondo diagnostikatzeko tresnen garapenak, metastasirako arriskudun eta arrisku gabeko gaixoak sailkatzeko biomarkatzaileen identifikazioak eta aukerako tratamendu baten aurrean erantzule eta ez-erantzuleen artean ezberdintzeko markatzaile molekularren deskribapenak. Gure lantaldeak helburu horretan dihardu bai lerro zelular zein gaixo-kohorte zabal bati esker (429 parte-hartzaile) lortutako biopsia solido (e.g. ehunak) zein likidoekin (e.g. odola, seruma) lanean. Lerro zelularretan oinarritutako lanetan aurkitutako hainbat markatzaile proteiko (e.g. Pirin-a) egun baieztapen-fasean daude fase goiztiarreko gaixoen melanoma-biopsietan aztertuz; modu berean, serumean identifikatutako zenbait markatzaileen (e.g. DCD) aurreikuspen-ahalmena baieztatzen ari gara, gaixo-kohorte berrian testatuz. Horrez gain, hainbat dira biomarkatzaileen bilaketan eta melanomaren garapena ulertu nahian garatzen dauden lerroak, hala nola gaixoen profil immunologikoaren azterketa, lesio onberak (e.g. *nevus*) gaiztoetatik (melanoma) ezberdintzeko profil lipidikoaren identifikazioa eta zelulaz kanpoko besikulen (ZKB) azterketa. Gaixotasunaren ikuspegi orokorraren garapenean, diziplina ugaritako mediku eta ikertzaileen kolaborazioa ezinbestekoa dugu, zeina zalantzarik gabe den edozein erronkari aurre egiteko modua.

Gako-hitzak: melanoma, biomarkatzaileak

XPO1en 5'UTRan dagoen eritasun zeliakoari elkaturiko SNP batek mRNAren m6A maila aldatzen du eta, hala, proteina kopurua erregulatu

Ane Olazagoitia-Garmendia, Jose Antonio Rodriguez, Maria Legarda, Carlos Tutau, Iñaki Irastorza, Jose Ramón Bilbao eta Ainara Castellanos-Rubio

Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Biocruces–Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua, CIBERDEM

ane.olazagoitia@ehu.eus

Sarrera: Eritasun zeliakoa (EZ) glutenak genetikoki sentikorrek diren pertsonetan eragindako gaixotasun autoimmune bat da. *Genome-wide association studies* (GWAS) eta *RNA sequencing* (RNAseq) teknologiei esker EZarekin lotutako gene eta mekanismo ugari aurkitu badira ere, EZarekin elkartutako aldaera (Single Nucleotide Polymorphism edo SNP) gehienak erregio ez-kodetzaileetan kokatzen direla ikusi da, zeinak gehienetan ez dauden funtzionalki deskribatuak. Gainera, RNAREN m6A metilazioa bezalako aldaera post-transkripzionalek zailtasunak gehitzen dizkio EZarekin lotutako mekanismoen deskribapenari. Hala, lan honen helburua da EZarekin loturiko rs3087898 SNParen ikerketa funtzionala egitea eta gaixotasunean izan dezakeen eragina deskribatzea.

Hipotesia: rs3087898 SNPak XPO1 genearen 5'UTRan (*5'untranslated region*) aurkitzen da, hainbat m6A metilazio-markatetik hurbil. Horregatik, gure hipotesia da EZarekin elkaturiko SNP horrek XPO1en mRNAren metilazio-markak modula ditzakeela, haren funtzioan eraginez eta gaixotasunaren garapenean parte hartuz.

Emaitzak: EZaren gaixo eta kontrolen heste-biopsietan XPO1en adierazpen-mailak kuantifikatzean gaixoei XPO1 maila altuagoak dituztela ikusi zen. m6A immunoprezipitazioa eginez, heste zeluletan XPO1en mRNAren 5'UTRan metilazioa dagoela baieztatu zen; gainera, EZari elkaturiko aleloa metilatuago dagoela ikusiz. Zelulak zikloluizinarekin (m6A inhibitzaile bat) tratatuz gero, XPO1en mRNA eta proteina-mailak jaisten direla ikusi zen. Bestalde, luziferasa-ikerketek erakutsi zuten EZarekin elkaturiko aleloak itzulpenaren handitzea dakarrela.

Ondorioak: Datu hauen arabera, rs3087898 SNPak XPO1en mRNAren metilazio-mailan eragiten du, XPO1 proteinaren itzulpena erregulatuz, eta horrek EZarekin erlazionatutako proteinen (STAT3 edota IKB α) garraio nuklearra aldatzea ekar dezake.

Gako-hitzak: eritasun zeliakoa, SNP, erregio ez-kodetzaileak, XPO1, m6A

Buru eta lepoko minbizien *Screening* programa OSI-Bilbao Basurtuko Ospitalean

Markel Mendizabal Pocero¹, Francisco Javier Martín Arregi¹, Jennifer Cueva Diaz¹, Mariana Roche Matheus¹, Jon Sagazola Odriozola¹, Javier Aitor Zabala López de Maturana²

¹Otorrinolaringologia Zerbitzua, Basurtuko Unibertsitate Ospitalea, Bilbao-Basurtu ESI.

²Otorrinolaringologiako zerbitzu burua, Basurtuko Unibertsitate Ospitalea, Bilbao-Basurtu ESI.

markelpm@hotmail.com

Sarrera: Buru eta lepoko minbiziak munduko seigarren minbizi ohikoenak dira, azken 30 urteetan Europan intzidentzia %265 igo delarik. %75ek baino gehiagok tabako eta alkoholaren kontsumoarekin lotura dute. Kasuen %60, III edo IV estadioetan diagnostikatzen dira, aurretik asintomatikoak baitira. Minbizi *Screening* programek diagnostiko goiztiar bat egitea dute helburu, eta horrela, pazienteen biziraupena handitu.

Material eta metodoak: Lan honetarako 2015. urteko apirilaren 13tik 2017ko otsailaren 20ra artatuak izan ziren 327 pazienteren analisia egin zen, gaur egun mantentzen da *Screening* programa martxan. Horretarako, Bilbao-Basurtu ESI osatzen duten Lehen Mailako Arreta Zentroetan, sartze-irizpideak betetzen zituzten pazienteei ikerkuntzan parte-hartzea eskaintzen zitzairen eta azterketa fisiko otorrinolaringologiko orokor bat egiten zitzairen Otorrinolaringologiako Zerbitzuan.

Emaitzak: Aztertuak izan ziren 327 pazienteen artean %99,08k tabakoa kontsumitzen zuten edo erretzaile ohiak ziren, %26,91 alkohol-kontsumitzaileak ziren, eta %29,05ek biak kontsumitzen zituzten. 120 pazientetan (%36,69) minbizi aurreko lesioak edota minbiziak aurkitu ziren (ahots-kordetako zelula ezkatatsuen kartzinoma mikroinfiltrante bat eta hipofaringeko ezaugarri sarkomatoideak zituen kartzinoma ezkatatsu bat).

Ondorioak: Buru eta lepoko minbiziek arrisku-faktore jakinekin lotura estua dute, batez ere, alkoholarekin eta tabakoarekin. Gainera, berandu diagnostikatzen dira, pazienteen biziraupena eta bizi-kalitatea murriztuz. Badirudi, buru eta lepoko *Screening* programa batek minbizi hauen diagnostiko goiztiarragoa eman dezakeela, tratamendu goiztiarragoa eskainiz, eta, ondorioz, bizi-kalitate hobea lortuz; gainera biziraupena hobetuz. Nahiz eta azterketa gehiago egin behar den, Euskal Autonomia Erkidegoan egiten diren beste *Screening* programekin konparatzen badugu gure lana, ikusi daiteke minbizi gehiago aurkitu direla (0.36-0.47 vs 1.22) 100 pazienteekiko.

Gako-hitzak: buru eta lepoko minbiziak, *Screening* programa, tabakoa, minbiziak

Analisi fosfoproteomiko eta funtzionalak, giza espermatozoideen GPCR hartzailleek induzitutako seinaleztapen-bidezidor intrazelularren azterketarako

Itziar Urizar-Arenaza^{1*} eta Nerea Osinalde^{2*}, Iraia Muñoa-Hoyos¹, Marta Gianzo¹, Nerea Subiran¹ eta Irina Kratchmarova³

¹Fisiologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Leioa, Bizkaiko Campusa.

²Biokimika eta Biologia Zelularra Saila. Farmazia Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU).Gasteiz, Arabako Campusa.

³Department of Biochemistry and Molecular Biology. University of Southern Denmark. Odense, Danimarka.

* Autore hauek lanari egindako ekarpena berdina izan da.

itziar.urizara@ehu.eus

GPCR hartzailleak (ingelesezko *G-protein coupled receptors*) mintzarteko zazpi domeinu dituen superfamiliaren barruan kokatzen dira. Horiek zelularen gainazalean adierazten dira eta kanpoko estimulu bat jasotzean, G-proteina desberdinen bidezko transdukzio-bidezidor askotarikoak induzitzen dituzte, erantzun zelular espezifikoetan bukatuz. Ezaguna denez, zelula somatikoetan GPCR hartzailleek hainbat funtzio fisiologikoren erregulazioan parte hartzen dute. Gameto arrari dagokionez, ordea, hartzaille mota hauen rola guztiz ezaguna ez bada ere, uste da espermatozoidearen ugalkortasun-ahalmenaren erregulazioan aktiboki parte hartu lezaketela. Gaur egun, badirudi espermatozoide helduek ezaugarri bakar eta bereziak izan ditzaketela GPCR hartzailen azpitik dauden seinaleztapen-bidezidor intrazelularretan. Izan ere, zelula mota horietan espermatozoide espezifikoak diren proteina unikoen presentzia deskribatu izan da. Seinaleztapen-bidezidor horien berezitasunak aztertzeke, ikerketa-eredu gisa, giza espermatozoideen Kappa-opioide hartzaila (KOR) aztertu zen eta fosfoproteomikako analisiak zein azterketa funtzionalak burutu ziren hartzailaren agonista espezifikoa erabiliz. Emaiztekin erakusten dutenez, giza espermatozoideek GPCR hartzailen bidez seinaleztapen-bidezidor intrazelular bakarrak induzitzen dituzte, zeintzuen bidez gameto arraren fisiologia erregulatzen duten. Ikerketa hau baliagarria litzateke lagunduriko ugalketan zein gizonezkoen antisorgailuen garapenerako.

Gako-hitzak: giza espermatozoideak, KOR, fosfoproteomika

THC fitokannabinoidearen inplikazioa sagu oozitoen heltze-prozesuan eta ernalketan

Lide Totorikaguena¹; Esti Olabarrieta¹; Ekaitz Agirreagoitia¹; Naiara Agirreagoitia¹; Francesca Lolicato²

¹Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa-Bizkaia.

²Follicle Biology Laboratory, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

lide.totorikaguena@ehu.eus

Ugaztun emeen oozitoen heltze-prozesua ugalkortasunean garrantzia handia duen prozesu bat da, obulua ernaldia izateko beharrezkoa delako. Oozitoak obulutegiko folikuluetan sortzen dira eta lehenengo meiosiaren profasean daude geldituta, obulutegietan. Hala ere, oraindik ez dira ondo ezagutzen zeintzuk diren meiosiaren berraktibazioa eragiten duten seinaleak, baina horiei esker abiatuko da obulazioa, non, emakumeen kasuan, hilero oozito bakarra obulutegitik irtengo den. Esan bezala, oraindik ezezagunak dira oozitoen heltze-prozesua pizten duten seinaleak, baina gero eta ebidentzia gehiago dago seinale horietako asko G proteinei loturiko hartzaileen (GPCR) menpe daudela (ElJouni eta lankideak, 2007) eta GPCR hartzaile horien aktibazioak edo inaktibazioak oozitoen heltze-prozesua modulatzeko duten seinalizazio ur-jauziak pizten dituztela (Schindler, 2011). Beraz, gakoa da aurkitzea zeintzuk diren berpizkunde meiotikoa eragiten eta erregulatzen duten kanpo-seinaleak, seinale horiek farmakoen bidez kontrolatuz gero, heltze-prozesua ere kontrolatu genezakeelako. Horrela, ikusi da kannabinoideek eragiten duten seinaleztapena eta oozitoen heltze-prozesua hasteko gertatu behar dena berdina dela, beraz, prozesuan lagungarriak izan litezkeen ligando interesgarriak ditugu. Horregatik, gure ikerketa-taldeak sistema kannabinoidearen funtzioa aztertu du sagu oozitoen heltze-prozesuan, ernalketan eta enbrioaren garapenean, eta haren parte-hartzea baieztatzeaz gain, THC fitokannabinoideak sagu oozitoen heltze-prozesua modulatzeko duela ikusi du. Gainera, etorkizunerako kannabinoideen erabilera terapeutikoa aztertzen jarraitzea interesgarria litzateke, besteak beste, IVM medioetan osagai gisa erabilita. Nabarmendu behar da oozitoen *in vitro* heltzea askoz alternatiba onuragarriagoa, erosoagoa eta arrisku gutxiagokoa izango litzatekeela ugalkortasun-klinika batera joan behar duen edozein pazienterentzat, obarioen estimulaziorako beharrezkoak diren farmakoak hartzea ekidindo litzatekeelako edo behintzat dosia murriztuko litzatekeelako. Are gehiago, hormonon estimulazioa kontraindikatu dagoen emakumeentzat haurdunaldia lortzeko aukera bakarra izan ahalko litzateke.

Gako-hitzak: Ugalkortasuna, oozitoen heltzea, IVM, sistema kannabinoidea, THC fitokannabinoidea

Morfinak saguen zelula ametan sortzen duen memoria epigenetikoaren azterketa, RNA-seq teknikaren bidez

Iraia Muñoa-Hoyos, Manu Araolaza-Lasa, Itziar Urizar-Arenaza, Marta Gianzo Citores, Nerea Subirán Ciudad.

Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

iraia.munoa@ehu.eus

Kanpoko faktore edo estimuluek banakoan duten eragina epigenetikaren bitartez aztertzen da. Aldaketa epigenetikoak ez dira DNAREN sekuentzian ematen diren mutazioak, DNARI itsasten zaizkion molekula kimiko batzuk baizik, geneen adierazpenaren erregulazioan eragina izan dezaketenak. Kanpo-faktoreek banako helduan aldaketa fisiologiko ugari sortzen dituztela erakutsi dute zenbait ikerketak. Baina nola eragingo lukete fetuan eta haren garapen-prozesuan? Honen guztiaren oinarriak aztertzeke, lanaren helburu garrantzitsuenak honako hauek dira: alde batetik, kanpo-estimulua den morfinak saguaren zelula ametan sortzen dituen geneen adierazpen-aldaketak aztertzea. Eta bestetik, behin estimulua presente ez dagoenean, denboran zehar mantentzen diren aldaketak identifikatzea. Horren bidez, aldaketa epigenetikoaren eramaile potentzialak izan daitezkeen geneak izendatuko dira eta, horrela, zelulen arteko memoria epigenetikoaren garapenaren funtsa deskribatuko ahal izango da.

Gako-hitzak: saguen zelula amak, geneen adierazpena, memoria epigenetikoa, RNA-seq

NAA25ak eta tropomiosinak gibelaren zonazio metabolikoa, hepatozitoaren polaritatea eta ploidia erregulatzen dute

Leire Neri¹, Veronica Dominguez², Jasmin Elurbide¹, Marta Lasa³, Mikel Ariz⁴, Andrea Perez-Iturralde¹, Beatriz Carte¹, Laura Nicolas⁵, Eva Vicente¹, Carlos Ortiz de Solorzano⁴, Arrate Muñoz-Barrutia⁵, Belen Pintado², Rafael Aldabe¹.

¹CIMA, Terapia Genikoa eta Gene-Adierazpen Erregulazio Programa, Iruñea

²CNB-CSIC, Transgenesisia Unitatea, Madrid, Spain

³CIMA, Onkohematologia, Iruñea

⁴CIMA, Irudi-tratamendu Plataforma, Iruñea

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Ingeniaritza Biomedikoa Dibisioa, Madrid.

raldabe@unav.es

NatB entzimaren bidez zelularen proteinen %15 azetilatzeko dira lehenengo aminoazidoan. Konplexu entzimatikoko hori bi azpiunitatek osatzen dute, NAA20 azpiunitate katalitikoak eta NAA25 azpiunitate osagarriak. Giza eta saguen gibeledako minbizi-laginetan bi azpiunitateak gainadierazita daude, eta NatB azpiunitateen adierazpena jaisten baldin bada, minbiziko zelulen mugikortasuna eta bikoizketa murrizten da. Hori dela-eta, entzima hori minbiziaz aurre egiteko iturri bezala garatzen ari gara. Horren ondorioz, NatB azpiunitate osagarria genetikoki desaktibatutako dugu ($mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$) aztertzeke ea entzima horrek erregulatzen dituen funtzio biologikoak gibel osasuntsu batean eta horrela identifikatzeko toxikotasun potentzialak.

$mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$ saguak bideragarriak dira eta 18 hilabete baino gehiago bizi dira gibelean akats makroskopikorik agertu gabe. Hala eta guztiz ere, 10-12 asteko saguetan odoleko amonioa, ALPa, bilirrubina eta behazun-gatzen kontzentrazioa areagotzen dira. Alde berean, urearen kontzentrazioa murrizten da eta beste parametro biokimiko batzuk ez dira aldatzen, hala nola ALTa, AST kolesterola, triglizeridoak, laktatoa eta glukosa. Gibeledako sekzioak aztertu eta gero, $mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$ saguetan hepatozitoak handituta agertzen dira, nukleoekin zabaldua, eta, ondorioz, zelula binukleatuen kopurua murrizten da eta hepatocito poliploideen proportzioa hazten da. Bestalde $mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$ hepatozitoetan β -katenina aktibatzen da gibeledako zonazio metabolikoan aldaketak sustatuz. Ondorioz, arginasa-1 hepatozito positiboak gutxitzen dira eta GS hepatozito positiboaren igoera proportzionala ohartzen da, saguen odolean ikusten den amoniaren igoera azaltzen. Gainera, $mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$ saguetan behatzen den kolestasia behazun-tubuluetan akatsekin eta behazun-tubuluetara mintz-proteinen garraio-defektuekin lotzen da. NatB adierazpena inhibitzen denean aktinazko zitoeskeletoa nahasten da tropomiosinaren funtzioa murrizten delako NatBak azetilatzeko ez duenean. Tropomiosina gainadierazten denean, $mNAA25^{\Delta hep/\Delta hep}$ hepatozitoetan saguetan ikusitako akats fenotipiko batzuk normalizatzen dira: hepatozitoen ploidia eta odoleko amoniaren kontzentrazioa.

Konklusioa: NAA25 eta tropomiosina beharrezkoak dira gibeledako homeostasiari eusteko β -kateninaren aktibitatea erregulatzen eta hepatozitoen polaritatea mantentzen.

Gako-hitzak: metabolismoa, gibela, iturri terapeutikoa, antitumoralak

1 motako diabetesarekin elkartutako *Inc13*aren eragina pankreako β -zelulen inflamazioan

Itziar González-Moro¹, Ane Olazagoitia-Garmendia², Ainara Castellanos-Rubio^{2*} eta Izortze Santin^{1*}

¹ Diabetes eta Endokrinologiako Ikerkuntza Taldea, Biokimika eta Biologia Molekularreko Saila, UPV-EHU, Leioa eta Biocruces Ikerkuntza Institutua, Barakaldo.

² Immunogenetika Ikerkuntza Laborategia, Genetika, Antropologia eta Animalia Fisiologia Saila, UPV-EHU, Leioa eta Biocruces Ikerkuntza Institutua, Barakaldo.

* Autore hauek lanari egindako ekarpena berdina izan da.

itziarbilbo14@gmail.com

1 motako diabetesa (DM1) gaixotasun kroniko autoimmune bat da, zeinean zelula immuneek pankreako irlak infiltratu eta intsulina ekoizten duten zelulen (β -zelulen) suntsipena eragiten duten.

Diabetesaren garapenean faktore genetikoek zein ingurune-faktoreek parte hartzen dute. Azken urteetan, gaixotasun autoimmuneekin loturiko polimorfismoen %10 inguru RNA luze ez kodifikatzaileetan (*lncRNA*; *long non-coding RNA*) kokatzen direla ikusi da. Faktore genetikoek gain, infekzio biralek gaixotasunaren hasierako etapetan eragin dezaketela ikusi da.

Testuinguru honetan, ikerketa honen helburua da DM1arekin elkartu den *Inc13* lncRNAren karakterizazio funtzionala egitea, birusek eragindako pankreako β -zelulen inflamazioan eta suntsipenean duen eragina aztertzeke.

Gure emaitzen arabera, pankreako giza β -zeluletan infekzio biralek *Inc13*aren adierazpena emendatzen dute. Gainadierazpen-bektore bat erabilita, *Inc13a* gainadierazten dugunean, bidezidor pro-inflamatorioetan parte hartzen duten STAT1 eta STAT2 transkripzio-faktoreen adierazpena eta aktibazioa emendatzen dela ikusi dugu. Gainera, gaixotasunarekin elkartuta dagoen aleloa (C) daraman *Inc13a* gainadierazten dugunean, STAT1/STAT2aren aktibazioa askoz handiagoa da gaixotasunarekin elkartuta ez dagoen aleloa (T) daraman *Inc13a* gainadierazten dugunean baino. Halaber, *Inc13*ak eragindako bidezidor pro-inflamatorio horren aktibazioak kimiozina ezberdinen (*CXCL10*, *CXCL9* eta *CCL5*) adierazpena emendatzen duela ikusi dugu. RNAren immunoprezipitazio-teknikaren bidez, *Inc13*aren eta PCBP2 proteinaren arteko interakzioa dagoela baieztatu dugu, PCBP2ak STAT1 eta STAT2 mRNAk egonkortzen dituelarik.

Gure lanak baieztatzen du diabetesarekin elkartutako *Inc13* lncRNAk pankreako beta zelulen inflamazioan parte hartzen duela. *Inc13*aren eragin funtzionalean parte hartzen duten mekanismo molekularrak deskribatu ditugu, eragina alelo-espezifikoa dela baieztatuz.

Gako-hitzak: 1 motako diabetesa, *Inc13*, β -zelula, inflamazioa, birusa

