



Izortze Santin Gomez

Universidad del País Vasco – Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

ADN basura: ¿cómo contribuye al desarrollo de la diabetes?

El dogma central de la Biología Molecular establece que el ADN tiene la información genética necesaria para crear proteínas. Para sintetizar esas proteínas, la información genética se transfiere primero desde el ADN al ARN mediante un proceso denominado transcripción, y después, del ARN a la proteína mediante el proceso de traducción.

A pesar de que los genes con capacidad para codificar proteínas suponen solo un 1% de todo el genoma humano, a lo largo de la historia no se ha prestado demasiada atención al 99% restante (Dunham *et al.*, 2012). De hecho, a todo aquel trozo de ADN que no codificará proteínas se le ha considerado “ADN basura”. Sin embargo, como decía Paulo Coelho, “las cosas simples son las más extraordinarias”, y en el caso del “ADN basura”, nadie podía imaginar que secuencias genéticas no codificantes guardaran un secreto que ahora ha sido descubierto, la existencia de miles de elementos implicados en la regulación de la expresión génica.

En los últimos años, el avance en las técnicas de secuenciación masiva, tanto del genoma (ADN) como del transcriptoma (ARN), ha puesto de manifiesto la existencia de miles de regiones del genoma que transcriben moléculas de ARN que no codifican proteínas, pero que participan en la regulación de múltiples procesos intracelulares. Este es el caso de los ARN largos no codificantes o lncRNAs (en inglés *long non-coding RNA*), que son moléculas de ARN de

más de 200 pares de bases que no codifican proteínas, pero que regulan la transcripción génica mediante diferentes mecanismos moleculares (Mercer, Dinger and Mattick, 2009). Para regular la transcripción de otros genes, los lncRNAs pueden interactuar directamente con regiones reguladoras del ADN, con factores de transcripción (proteínas que regulan la expresión génica) o con otras moléculas de ARN. A pesar de que en los últimos años se ha avanzado sustancialmente en la caracterización funcional de estas moléculas, la función de la mayor parte de los lncRNAs que se han identificado a día de hoy, sigue siendo una gran incógnita.

La identificación de estas moléculas ha revolucionado la manera de abordar la genética de muchas enfermedades complejas como la diabetes. Mientras la mayoría de los estudios genéticos se centraban en el análisis de genes codificantes, los resultados de los estudios de asociación de genoma completo nos invitaban a indagar en el mal llamado “ADN basura”. Y, ¿por qué digo esto? Porque la mayoría de los polimorfismos o variantes genéticas asociadas con enfermedades complejas como la diabetes, se localizan en regiones no codificantes del genoma (Hrdlickova *et al.*, 2014). Haciendo caso omiso a este hecho, durante años hemos asumido que la señal de asociación genética nos señalaba la potencial implicación del gen codificante más cercano en el desarrollo de la enfermedad. Y así, nos poníamos a estudiar la relación entre

ese gen candidato y la patogénesis de la enfermedad. Sin más, sin mirar más allá, sin prestar atención a lo que los resultados nos estaban indicando. Porque en aquel momento, nadie prestaba atención al “ADN basura”. Era el patito feo de la genética, el lado oscuro del genoma que nadie quería analizar.

Una vez que se ha demostrado que el ADN no codificante juega un papel clave en la transcripción génica, y que, además, contiene polimorfismos asociados con enfermedades complejas, su estudio en el desarrollo de dichas enfermedades ha adquirido una especial relevancia. En el caso de la diabetes, existen múltiples estudios que relacionan los ARNs no codificantes con la regulación de procesos intracelulares de interés para la patogénesis, tanto de la diabetes tipo 1 (DM1) como de la tipo 2 (DM2).

Empecemos a desgranar la potencial relación entre los lncRNAs y la patogénesis de la diabetes, analizando los estudios que relacionan estas moléculas con el desarrollo y la función del páncreas. Si analizamos la expresión de los lncRNAs que son específicos de islotes pancreáticos, se observa que se transcriben de regiones genómicas muy cercanas a genes codificantes de factores de transcripción vinculados a la función y al desarrollo de las células productoras de insulina o células β (por ejemplo, MAFB, FOXA2 e ISL1) (Morán *et al.*, 2012). Además, varios estudios han demostrado que los lncRNAs

que se expresan específicamente en islotes pancreáticos tienen un nivel de expresión muy bajo en las etapas iniciales de diferenciación, y sin embargo, una alta expresión en los islotes adultos (Morán *et al.*, 2012). Estos datos sugieren que la modulación de la expresión de ciertos lncRNAs en el islote pancreático estaría relacionada con la diferenciación de células endocrinas, y por tanto, con la diferenciación y maduración de las células β pancreáticas, máximas responsables de la producción de insulina en el islote. *¿Pero que podría provocar que este proceso no se diera de manera correcta?* Pues bien, cualquier cambio estructural en los lncRNAs que afectará a su capacidad para regular la expresión de factores de transcripción clave para la diferenciación endocrina, podría tener un efecto deletéreo en la generación de células β sanas. Tenemos que imaginarnos a los lncRNAs como llaves que al introducirse en el cerrojo activan la expresión de ciertos genes importantes para el desarrollo de las células β . Cualquier polimorfismo (variante genética) asociada a diabetes que cambie la forma de dicha llave (estructura secundaria del lncRNA) podría provocar que este no entrará en el cerrojo, y en consecuencia, no pudiera activar la expresión de esos genes importantes para la correcta diferenciación y/o maduración de las células β pancreáticas.

Más allá de la participación de los lncRNAs en la diferenciación del pán-

creas, también juegan un papel clave en la regulación de la producción de insulina. Son muchos los estudios que han revelado la implicación de estas moléculas no codificantes en el control de la expresión de factores de transcripción que influyen directamente en la síntesis de insulina. Por poner algún ejemplo, *Meg3* es un lncRNA que solo se transcribe del cromosoma materno y que se expresa 20 veces más en las células productoras de insulina que en otras células que forman el islote pancreático (Dorrell *et al.*, 2011). Se sabe que la glucosa promueve su expresión y que su inhibición afecta a la producción y liberación de insulina, y provoca un aumento en la muerte de las células β pancreáticas (You *et al.*, 2016). Una llave, que en este caso abriría la fuente de insulina, y que de estar defectuosa, provocaría una disminución en la producción de la misma.

En el contexto de la DM1, en la que una destrucción autoinmune acaba con las células β , también se han identificado varios lncRNAs que podrían estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. En este caso, hay lncRNAs que parecen jugar un papel clave en la regulación de la inflamación de la célula β , y en consecuencia, en el desarrollo de la insulinitis (infiltración de las células de sistema inmune en el islote pancreático). En este sentido, se ha visto que las infecciones víricas, que siempre se han considerado un potencial factor desencadenante de

la respuesta autoinmune, aumentan la expresión de diversos lncRNAs en célula β pancreática. La interacción entre lncRNAs que portan polimorfismos de riesgo para DM1 e infecciones víricas a nivel de célula β , podría provocar una respuesta antiviral aberrante, induciendo la activación de una respuesta autoinmune contra la propia célula β . De hecho, ya se ha visto que un lncRNA que participa en la activación de la ruta pro-inflamatoria STAT1 en célula β , cuando porta el alelo de riesgo para DM1, provoca una hiperactivación de la respuesta antiviral (Gonzalez-Moro *et al.*, 2020).

Estos son solo algunos ejemplos de cómo moléculas de ARN que no codifican para proteína podrían impactar en el desarrollo de la diabetes. Aunque me haya centrado en los lncRNAs, lo que durante décadas se ha denominado “ADN basura” es mucho más amplio y acoge a moléculas pequeñas de ARN no codificante, intrones, regiones de ADN intergénicas compuestas de secuencias repetitivas, etc... Aunque todavía es una parte del genoma poco explorada, poco a poco se van desgranando los secretos que esconde. La total caracterización de estas regiones del genoma no codificante nos ayudará a conocer mejor la biología humana, los procesos intracelulares y también el origen de las enfermedades complejas como la diabetes. Porque a veces las respuestas a un problema, están dónde menos te lo esperas. **D**

BIBLIOGRAFÍA:

- Dorrell, C. et al. (2011) ‘Transcriptomes of the major human pancreatic cell types’, *Diabetologia*. Springer Verlag, 54(11), pp. 2832–2844.
- Dunham, I. et al. (2012) ‘An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome’, *Nature*. Nature Publishing Group, 489(7414), pp. 57–74.
- Gonzalez-Moro, I. et al. (2020) ‘The T1D-associated lncRNA Lnc13 modulates human pancreatic β cell inflammation by allele-specific stabilization of STAT1 mRNA’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 117(16), pp. 9022–9031.
- Hrdlickova, B. et al. (2014) ‘Genetic variation in the non-coding genome: Involvement of micro-RNAs and long non-coding RNAs in disease’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V., pp. 1910–1922.
- Mercer, T. R., Dinger, M. E. and Mattick, J. S. (2009) ‘Long non-coding RNAs: insights into functions’, *Nature Reviews Genetics*, 10(3), pp. 155–159.
- Morán, I. et al. (2012) ‘Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes’, *Cell Metabolism*, 16(4), pp. 435–448.
- You, L. et al. (2016) ‘Downregulation of Long Noncoding RNA Meg3 Affects Insulin Synthesis and Secretion in Mouse Pancreatic Beta Cells’, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc., 231(4), pp. 852–862.