

POS-C42

*PD en Biología Molecular y Biomedicina/Molecular Biology and Biomedicine***GLIADINAREN ETA OINARRI GENETIKOAREN ERAGINA LOTURA HERTSIEN EGITUREN OSOTASUNEAN**

1Amaia Jauregi-Miguel, 2Izortze Santin, 1Koldo Garcia-Etxebarria, 1Irati Romero-Garmendia, 1Leticia Plaza-Izurieta, 1Jose Ramon Bilbao

1Immunogenetikako Laborategia, Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa 2BioCruces Institutua, Pediatria Saila, Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea, Barakaldo

Zelularteko lotura hertsia (TJ ingeleseko siglen arabera), heste-meharreko mukosaren homeostasirako egitura ezinbestekoak dira, zelula epitelial arteko fluxu parazelularra eta polaritate apiko-basala erregulatzen baitute, hesi epitelialaren osotasuna bermatuz. Eritasun zeliakoan, TJ egiturak kaltetuak daude eta gaixoei iragazkortasun parazelular emendatua aurkeztu dute. Badirudi, hesi epitelialaren suntsipena gliadinak eragindako erantzun immune innato eta adaptatiboaren ondorioa dela. Dena den, hainbat ikerketek, zeliakoek TJ egituren desantolaketa berezkoa dutela eta gaixotasuna pairatu baino lehenagotikoa dela iradokitzen dute. Ikerketa honetan, heste-meharreko mukosan egindako adierazpen genetikoen analisiak, TJ bidezidorraren alterazio orokorra erakusten dute. Gainera, zeliakoak gutxienez 2 urtez glutenik gabeko dietarekin tratatu ostean, aldaera gehienak normalizatzen diren arren, TJP1 (TJ egituraketa), INADL (polaritate apikobasala) eta PPP2R3A (zelulen hazkuntzaren erregulazio negatiboa) geneen adierazpena aldatuta mantentzen da, inplikazio genetikoa iradokiz. Bai gliadinak (glutenaren proteina toxikoak), baita ondare genetikoa hesi epitelialean duten efektua zehazteko, heste-meharreko epitelioaren C2BBE1 modelo zelularrean adierazpen analisiak eta ikerketa funtzionalak egin genituen. Pepsinaz eta tripsinaz liseritutako gliadinarekin (PTG) 4 ordutako inkubazioak nahikoak izan ziren monokapa epitelial berrien eraketak suntsitzeko, baina ez jada osatuta zeudenak eta TJ egiturak eratuta zituztenak apurtzeko. Gainera, siRNA transfekzioen bidez TJ eraketarako ezinbestekoak diren geneak ixilaraztean, 4 ordutako PTG estimulazioak TJ bidezidorraren alterazioa eragin zuen, baita honekin loturiko beste bidezidor batzuen ere, Toll-like hartzaileak besteak beste. Berezi, TJ bidezidorreko gene nagusien ixilarazpenak (TJP1, TJP2 edo TJP3) eta ondorengo PTG estimuluak hainbat kemokinen gainadierazpena eragin zuten. Laburbilduz, eritasun zeliakoan, hainbat TJ geneen adierazpenaren alterazio konstitutiboak hestea heldugabea izatea eragin dezakeela eta honek gliadinaren toxizitatearen emendioa ekar dezakeela ikusi dugu, gaixotasunean ezaguna den zitokinen erantzun proinflamatorioaren aktibazioa eraginez.