



P-010 - DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LA VÍA INSULÍNICA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL EMPLEADO. ESTUDIO INEOX

A.M. Lago Sampedro^{a,b,c}, V. Morillas^a, C. Maldonado-Araque^a, N. Colomo^a, Y. Romero Zerbo^c, I. González Mariscal^d, E. García Escobar^{a,b} y M. Ruiz de Adana^{a,b}

^aUGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de investigación biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma Bionand), Málaga, España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM), España. ^cUniversidad de Málaga, España. ^dLaboratoire de Recherche Translationnelle sur le Diabète, INSERM UMR1190, Faculté de Médecine de Lille, Francia.

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque se han estudiado las diferencias entre los análogos de insulina de 2ª generación en el control glucémico, en el riesgo de hipoglucemias y sabemos que la insulina desempeña un papel en la regulación de genes de diferentes rutas metabólicas, sus efectos en la expresión génica de la vía insulínica son aún desconocidos. Por ello, quisimos evaluar las posibles diferencias en la expresión génica de la vía insulínica en leucocitos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) según el tratamiento con distintos análogos de insulina lenta basal de 2ª generación; Glargina U300 (Gla300) y Degludec U100 (Deg100).

Material y métodos: INEOX es un ensayo clínico controlado de 24 semanas para comparar dos grupos de pacientes con DM1 (> 2 años desde el diagnóstico, tratados > 1 año con análogos de insulina rápida, HbA_{1c} < 10%) asignados aleatoriamente a tratamiento con Gla300 o Deg100. Se realizó: 1.º) *Screening* mediante secuenciación RNA-Seq de un panel de 128 genes (AmpliSeq RNA de Ion Torrent) de la vía insulínica: 40 pacientes con DM1 (20/grupo; pareados por edad, sexo, HbA_{1c} y años de evolución). 2.º) Validación mediante qPCR de aquellos genes diferencialmente expresados (DEGs) en el *screening*: 151 nuevos pacientes con DM1 (79 tratados con Gla300 y 72 con Deg100). El ARN total se extrajo de sangre periférica (tubos PaxGene) y se retrotranscribió a cDNA tanto en población de *screening* como validación. Los datos de RNA-Seq se analizaron en R *software* (paquetes Limma, EdgeR, DESeq2) tras normalización (TMM) y los datos de validación se analizaron empleando método de cuantificación relativa 2^{-(ΔΔCT)}; gen de referencia GAPDH y BACTIN.

Resultados: En el *screening* se identificaron varios DEGs entre los grupos de tratamiento: destacando STOX1 y SOCS2. El grupo tratado con Deg100 mostró un aumento en la expresión de STOX1 y una disminución en SOCS2 en comparación con el grupo tratado con Gla300. En la validación, empleando test de comparación de medias para muestras independientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de expresión de ambos genes entre los grupos de tratamiento en el análisis global. Sin embargo, al segmentar por sexo, se encontraron diferencias significativas para el gen SOCS2 únicamente en mujeres (p < 0,05), donde

aquellas tratadas con Deg100 mostraban una mayor disminución en la expresión de SOCS2 en comparación con Gla300.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren la posible regulación diferencial del gen de la vía insulínica SOCS2 en mujeres adultas con DM1 tratadas con diferentes análogos de insulina lenta basal de 2.^a generación, pues se observan diferencias en función del análogo de insulina empleado.