

de lncICOS-LG también aumenta tras la adición de citoquinas proinflamatorias. Los datos de RNAseq revelaron varios genes diferencialmente expresados en base al genotipo del SNP asociado a DM1, incluidos genes relacionados con la apoptosis y el estrés del retículo endoplásmico. En este sentido, la sobreexpresión de la forma protectora de lncICOS-LG disminuía la expresión inducida por PIC de ATF3, un factor de transcripción proapoptótico en células β . En la misma línea, la sobreexpresión de la forma protectora de lncICOS-LG protege a las células β de la apoptosis inducida por PIC. Se ha observado que el lncRNA interacciona con ATF3 en situación basal, pero que esta interacción desaparece en presencia de una infección viral.

Conclusiones: En conjunto, nuestros resultados indican una función previamente desconocida de lncICOS-LG, sugiriendo su papel en la regulación de la apoptosis de la célula β pancreática.

CO-004. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO MEDIADORAS DEL INTERACTOMA HÍGADO-PÁNCREAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y SU CONEXIÓN CON LA DIABETES TIPO 2

A.M. Martínez Valverde^{a,b}, C. Fernández-Hernández^c, M. Nacher García^{b,d}, A. García Fernández^c, E. Montanya Mías^{b,e}, R. Ayer de la Fuente^f e I. García Martínez^{a,b}

^aInstituto de Investigaciones Biomedicas Sols-Morreale (CSIC), Madrid, España. ^bCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (ISCIII), Madrid, España. ^cFacultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, Madrid, España. ^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. ^eFacultat de Medicina i Ciències de la Salut Universitat de Barcelona, España. ^fDepartamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

Objetivos: La esteatosis pancreática (EP) es frecuente en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y puede deteriorar la función de las células beta, contribuyendo al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La EP puede progresar a inflamación y fibrosis con activación de las células estrelladas pancreáticas (PSC). Las vesículas extracelulares (sEV) desencadenan múltiples respuestas en las células diana, pero se desconoce si las sEV liberadas por los hepatocitos durante la MASLD activan las PSC y/o alteran la funcionalidad de los islotes pancreáticos. Nuestro objetivo es investigar el papel de las sEV en la activación de las PSC y en la función de las células beta pancreáticas durante la progresión de la MASLD.

Material y métodos: Ratones macho C57BL6 se alimentaron con dieta estándar (CHD) o dieta que induce MASLD (CDAAHFD) durante tres o nueve semanas. Se analizó su perfil metabólico y las características del hígado y páncreas. Se aislaron sEV circulantes de ambos tipos de ratones (sEV^{CHD} y sEV^{CDAAHFD}), se caracterizaron y se estudió su internalización por las PSC e islotes pancreáticos. Se evaluó la activación de las PSC y la secreción de insulina por los islotes. Se inyectaron ratones con una dosis única de ambos tipos de sEV para analizar sus efectos en hígado y páncreas. Además, se aislaron y caracterizaron sEV circulantes de individuos sanos (sEV^C) y con MASLD (sEV^{MASLD}) para evaluar sus efectos en las PSC e islotes humanos.

Resultados: Los ratones con MASLD presentaron daño hepático y esteatosis pancreática con infiltración de macrófagos y activación de las PSC en los islotes. Además, presentaron aumento de sEV en plasma y menores niveles de insulina, así como una disminución de la secreción de insulina por los islotes pancreáticos. Experimentos en cultivo mostraron la internalización de las sEV por las PSC, pero

únicamente las lipotóxicas (sEV^{CDAAHFD}) inducían su activación y la expresión de interleuquina 1beta (IL1beta). Asimismo, las sEV fueron internalizadas por islotes pancreáticos y las sEV^{CDAAHFD} disminuyeron la secreción de insulina. Estudios *in vivo* en ratones inyectados con sEV mostraron su internalización por macrófagos del hígado y páncreas. Ratones inyectados con sEV^{CDAAHFD} mostraron una infiltración de monocitos y neutrófilos en ambos tejidos y en los islotes se encontró infiltración de macrófagos y activación de PSC. El plasma de personas con MASLD presentaba mayores niveles de sEV (sEV^{MASLD}) en comparación con los controles. *In vitro*, las sEV^{MASLD} activaron las PSC, aumentaron la IL1beta y fueron internalizadas por islotes pancreáticos humanos.

Conclusiones: En este trabajo hemos evidenciado el impacto negativo de las sEV hepáticas liberadas durante la MASLD en la activación de las PSC y en el deterioro de la función de las células beta, lo que evidencia su papel en la conexión entre MASLD y DT2.

CO-005. EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 COMPROMETE EL CONSUMO DE OXÍGENO, LOS NIVELES DE LOS COMPLEJOS OXPHOS Y LA INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO

J. Cacace^a, C. Luna-Marco^b, A. Hermo-Argibay^a, O.A. Hernández-López^a, M. Rocha^{a,c}, S. Rovira-Llopis^{a,b} y V.M. Víctor^{a,b,c}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Peset, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España. ^bDepartamento de Fisiología, Universitat de València, Institut de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

^cCIBERehd, Departamento Farmacología, Universitat de València, España.

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) se ha asociado a un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disfunción mitocondrial. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) desempeñan un papel clave en la inflamación asociada a esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar si el control glucémico en la DM2 tiene un impacto en el consumo de oxígeno (OCR) de las PBMC, los complejos OXPHOS y el fenotipo inflamatorio estimado a través de la interacción leucocito-endotelio.

Material y métodos: Reclutamos 79 controles sanos, 64 pacientes con DM2 y buen control glucémico ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) y 38 sujetos con DM2 con mal control glucémico ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$). Aislamos PBMCs para realizar técnicas de SeaHorse, *western blot* y neutrófilos para la interacción leucocito-endotelio *ex vivo* mediante un sistema de adhesión dinámica.

Resultados: Observamos una disminución significativa en la OCR basal de las PBMC en pacientes $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ en comparación con los controles ($p < 0,05$). Además, la OCR máxima y la capacidad respiratoria de reserva disminuyeron en pacientes $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ en comparación con los controles y en comparación con pacientes $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ($p < 0,05$ para todos). Se observó una mayor producción de ROS mitocondriales en PBMC de pacientes DM2 ($\text{HbA}_{1c} < 7\% = p < 0,05$; $\text{HbA}_{1c} > 7\% = p < 0,001$) que en los sujetos control, aumentando aún más en pacientes $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ ($p < 0,001$). El complejo III y V de la cadena de transporte de electrones disminuyó en pacientes $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ frente a controles ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente). Las interacciones leucocito-endotelio aumentaron en la DM2 y se exacerbaron aún más en aquellos pacientes $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ ($p < 0,001$ en todos). Se encontraron correlaciones negativas significativas entre los niveles de HbA_{1c} y la respiración basal ($r = -0,319$, $p < 0,05$), la respiración máxima ($r = -0,350$, $p < 0,01$) y la capacidad respiratoria de reserva ($r = 0,295$, $p < 0,05$) de las PBMC.