

7 (IRF7) en monocitos que podría contribuir al riesgo de DT1. Como se sabe poco sobre la función de EBI2 en las células β , nuestro objetivo fue evaluar si EBI2 desempeña un papel en las respuestas de las células β a las “señales de peligro” y determinar los mecanismos implicados.

Material y métodos: Células INS-1E fueron transfectadas con ARN de interferencia dirigidos a EBI2 y posteriormente expuestas a ácido poliinosínico-policitidílico (PIC; un análogo sintético de ARN bicatenario viral). La apoptosis se evaluó mediante tinción con Hoechst-yoduro de propidio. La expresión génica y proteica se determinó mediante qPCR y *western blot*, respectivamente. La actividad del promotor del elemento de respuesta estimulado por interferón (ISRE) se evaluó mediante ensayo de luciferasa.

Resultados: La inhibición de EBI2 indujo apoptosis en condiciones basales y aumentó aún más la apoptosis inducida por PIC. En comparación con células control, las células con EBI2 silenciado expuestas a PIC mostraron niveles más altos de ARNm del factor de transcripción IRF7, las quimiocinas CXCL10 y CCL5, y la citocina IFN β . Los estudios de actividad del promotor mostraron que el silenciamiento de EBI2 incrementó la actividad ISRE inducida por PIC casi 10 veces, mientras que la actividad de IFN β fue 6 a 10 veces mayor en células con EBI2 inhibido. Cabe destacar que el silenciamiento de EBI2 también exacerbó la actividad ISRE inducida por IFN α , IFN γ o IFN γ +IL-1 β . Para evaluar si el sensor viral MDA5 estaba implicado en la actividad de IFN β inducida por PIC, se utilizó un enfoque de doble silenciamiento EBI2/MDA5. Tras la exposición a PIC, el doble silenciamiento de EBI2/MDA5 disminuyó la actividad de IFN β secundaria a la inhibición de EBI2. Finalmente, un doble silenciamiento EBI2/IRF7 mostró que IRF7 era clave para el aumento de la actividad de IFN β en células tratadas con PIC y con EBI2 silenciado.

Conclusiones: Estos resultados indican que EBI2 modula las respuestas antivirales en células β a través de la activación de MDA5 e IRF7. Dado que EBI2 regula potencialmente la vía IDIN en monocitos, esta vía podría ser crucial para la respuesta inmune autónoma de las células β contra infecciones. Estos hallazgos serán confirmados en células β humanas EndoC- β H1 y en islotes humanos.

P-005. LA INHIBICIÓN DE LA INTERACCIÓN TYK2-IFNAR1 PREVIENE APOPTOSIS INDUCIDA POR CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN CÉLULAS β PANCREÁTICAS: POSIBLE TERAPIA PREVENTIVA PARA LA DT1

D. Guzmán-Llorens^a, S. Cortell-Mera^a, A. Montalvã^a, C. Moreno-Castro^b, M. Igoillo-Esteve^b, R.S. dos Santos^c y L. Marroqui^{a,d}

^aInstituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández de Elche, España. ^bULB Center for Diabetes Research, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Bélgica. ^cUnidad de Investigación, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Elche, España. ^dCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, CIBERDEM, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el ataque del sistema inmune sobre las células β . Los interferones tipo 1, como IFN α , son clave en la patogénesis inicial de la DT1 mediando la sobreexpresión de MHC de clase I, el estrés de retículo endoplasmático y la apoptosis de las células β . Se ha propuesto la vía de señalización de IFN tipo 1 como posible diana terapéutica para la DT1. De hecho, ciertos inhibidores de las proteínas janus quinasa (JAK) de primera generación son potenciales candidatos como terapia preventiva en DT1. Pero, presentan ciertos problemas, incentivando descubrir nuevas formas de inhibir estas proteínas. Anteriormente, nuestro grupo propuso una

metodología de cribado bioinformático por la cual obtuvimos varios potenciales inhibidores de la interacción entre los dominios FERM-SH2 de TYK2 y el receptor de IFN α , IFNAR1. El objetivo de este trabajo consiste en la caracterización del potencial inhibitorio del compuesto seleccionado (TYK2i), el cual presentó los mejores resultados tras el cribado, profundizando en su mecanismo de acción y su potencial inhibitorio de la señalización de IFN α en las células α y β pancreáticas.

Material y métodos: IFN α solo o junto IL-1 β fueron utilizados para reproducir el entorno proinflamatorio de la DT1. La expresión proteica y activación de las vías de señalización de STAT1/2/3, JNK, c-Jun y SOCS3 se analizaron mediante *western blot*. La expresión génica se midió mediante RT-qPCR. Se analizó la secreción de quimiocinas mediante ensayo *Multiplex*. Y finalmente se comprobó la viabilidad (mediante HO/PI) en líneas celulares inmortalizadas de células β (MIN6 y EndoC- β H1) y α (α TC1,9), así como en células β derivadas de iPSCs.

Resultados: Al analizar el efecto en la viabilidad, se puede ver como el tratamiento con el compuesto 4 entre 0,5 y 5 μ M presenta un efecto protector en las distintas líneas celulares ($n = 4$; $p \leq 0,05$) así como en las células β derivadas de iPSCs ($n = 4$; $p \leq 0,05$). Sin embargo, al analizar la vía clásica de IFN α mediante la activación de STAT1/2 por fosforilación, las diferencias observadas no explicaban los efectos protectores de C4 en apoptosis ($n = 5$). Al analizar otras vías activadas por IFN α , nos encontramos con una disminución de la fosforilación de STAT3 de un 30% ($n = 3$; $p \leq 0,05$) y una tendencia de reducción de JNK ($n = 3$). Sin embargo, no hemos observado cambios significativos en SOCS3 ($n = 3$).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que este inhibidor de la interacción TYK2-IFNAR1 puede ser un potencial tratamiento preventivo para la DT1. C4 exhibe un claro efecto protector frente a la apoptosis inducida por citoquinas propias de la fase temprana de DT1, aunque es necesario ahondar en los mecanismos y vías de señalización implicadas en esta protección.

P-006. ALTERACIONES DEL RITMO CIRCADIANO, ESTRÉS OXIDATIVO E INTERACCIONES LEUCOCITO-ENDOTELIO EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. ESTUDIO PRELIMINAR

C. Luna Marco^a, S. López-Doménech^b, E. Solá^c, V. Escudero^d, A. Sancho^d, V.M. Víctor^{a,b,e} y S. Rovira-Llopis^b

^aDepartamento de Fisiología, Universitat de València, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Peset, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Peset, Valencia, España. ^dServicio de Nefrología, Hospital Universitario Peset, Valencia, España. ^eCIBERehd, Departamento de Farmacología, Universitat de València, España.

Introducción: La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las comorbilidades más frecuentes de la diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, se desconoce si la disrupción del ritmo circadiano y la disfunción mitocondrial y leucocito-endotelial son mecanismos subyacentes.

Objetivos: Evaluar la posible alteración del ritmo circadiano, la función mitocondrial y las interacciones leucocito-endotelio en pacientes con DM2 con y sin ERD respecto a sujetos sanos.

Material y métodos: Se reclutaron 23 sujetos sanos y 35 con DM2, 27 de ellos sin ERD y 8 con ERD en los Servicios de Endocrinología y Nutrición y de Nefrología del Hospital Universitario Peset (Valencia) y se les extrajo una muestra de sangre periférica. Los hábitos de sueño se registraron mediante el Cuestionario de Cronotipo de Mu-

nich. Mediante citometría de flujo se determinó la masa mitocondrial (MitoTracker Green) y el potencial de membrana mitocondrial (TMRM). Se aislaron neutrófilos de sangre periférica y se realizaron ensayos de interacción leucocito-endotelio *ex vivo* en un sistema de adhesión dinámica.

Resultados: Los sujetos con DM2 con y sin ERD mostraron una duración media del sueño similar al grupo control, sin embargo, los pacientes con ERD presentaron un cronotipo más tardío respecto al grupo control. Además, éste se correlacionó positivamente con los niveles de microalbúmina/creatinina en orina. La inercia del sueño fue mayor en los sujetos con DM2 sin ERD, mientras que la latencia del sueño estaba aumentada en el grupo de ERD respecto a los controles. A su vez, la latencia del sueño se correlacionó positivamente con los parámetros inflamatorios homocisteína plasmática, número de leucocitos totales y número de neutrófilos. Los sujetos con DM2 mostraron un potencial de membrana mitocondrial reducido, independientemente de la presencia o no de ERD. Sin embargo, observamos una mayor reducción en la masa mitocondrial en los sujetos con ERD respecto a los sujetos sanos. Las interacciones leucocito-endotelio se mostraron incrementadas en sujetos con DM2, tanto sin como con ERD, a excepción de la adhesión leucocitaria, más acentuada en el grupo con ERD.

Conclusiones: Los sujetos con ERD presentan alteraciones del sueño que se asocian a microalbuminuria y a una mayor inflamación. Además, estos sujetos muestran menor masa mitocondrial, mayor número de neutrófilos y a su vez estos se adhieren más al endotelio, sugiriendo que estas alteraciones en los patrones de sueño y el estado inflamatorio podrían ser un mecanismo subyacente a la ERD.

Agradecimientos: Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores 2023, de FEDER (European Regional Development Fund, ERDF “A way to build Europe”), del Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III (ISCIII): PI22/00424, CP24/00098, FIS23/00070, CD23/00006, de la Generalitat Valenciana, Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital (CIPROM/2022/32, CIGRIS/2022/172).

P-007. EFECTO DEL HIIT Y MICT EN LA INFLAMACIÓN Y LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN VASCULAR EN INDIVIDUOS SEDENTARIOS CON DIABETES TIPO 1

A. Hermo Argibay^a, L. Brugnara^{b,c}, S. Murillo^{b,d}, J.-M. Servitja^{b,c}, V.M. Víctor^{a,e,f}, A. Novials^{b,c} y S. Rovira-Llopis^{a,e}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Hospital Universitario Peset, Valencia, España. ^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ^dDepartamento de Endocrinología, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España. ^eDepartamento de Fisiología, Universitat de València, Instituto de investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ^fCIBERehd, Departamento Farmacología, Universitat de València, España.

Introducción y objetivos: En la diabetes tipo 1 (T1D) existen procesos fisiopatológicos que desarrollan una situación de inflamación crónica de bajo grado, lo que promueve una disfunción endotelial, resultando en un alto riesgo de eventos vasculares, una de las principales causas de morbilidad en sujetos con T1D. El ejercicio físico ha sido descrito como una herramienta eficaz para reducir la inflamación y mejorar la función vascular. En este estudio se evalúan y comparan los efectos del entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) y el entrenamiento continuo de intensidad moderada

(MICT) sobre las moléculas de adhesión e inflamación en sujetos con diabetes tipo 1 (T1D) y controles sanos.

Material y métodos: Se midieron en suero mediante la tecnología Luminex X-MAP, las moléculas inflamatorias (interleuquinas 10, 6 y 1β, así como el factor de necrosis tumoral alfa TNFα) y de adhesión vascular (VCAM1), interplaquetaria (ICAM1), selectina plaquetaria (P-selectina) y mieloperoxidasa (MPO) de 50 adultos sedentarios no obesos después de una intervención de entrenamiento. Los sujetos entrenaron durante 3 semanas, 3 días por semana distribuidos aleatoriamente en uno de los dos grupos, quedando distribuidos de la siguiente manera: 27 sujetos con T1D (18 del grupo HIIT y 9 del grupo MICT) y 23 sujetos control (14 del grupo HIIT y 9 del grupo MICT).

Resultados: Los sujetos con T1D mostraron una tendencia a niveles disminuidos de IL-10 y niveles aumentados ICAM1 en comparación con los controles. El entrenamiento físico, específicamente HIIT, aumentó los niveles de IL-10 en el grupo con T1D. Entre los controles, observamos una disminución de VCAM1 después de MICT, y de la P-selectina después de HIIT. Los estudios de correlación revelaron que los sujetos con mayor VO2peak basal lograron mayores reducciones en los niveles de P-selectina con el entrenamiento y que los niveles de VCAM1 se redujeron más en sujetos con mayores equivalentes metabólicos basales (METS).

Conclusiones: Nuestros hallazgos muestran que los efectos del ejercicio sobre las citoquinas inflamatorias y las moléculas de adhesión varían según la modalidad de entrenamiento y la población estudiada. Además, nuestros datos sugieren que la actividad física y los niveles de condición física influyen en las respuestas individuales al ejercicio en relación con las moléculas de adhesión en sujetos sanos y con T1D.

Agradecimientos: Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores 2023, de FEDER (European Regional Development Fund, ERDF “A way to build Europe”), FISABIO (Fundación para la Promoción de la Salud y la Investigación Biomédica en la Comunidad Valenciana, subvención UGP-21-236), Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III (ISCIII): PI22/00424, PI20/00658, CP24/00098, de la Generalitat Valenciana, Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital (CIPROM/2022/32, CIGRIS/2022/172).

P-008. LA APTITUD FÍSICA CARDIORRESPIRATORIA SE ASOCIA CON LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE MITOCONDRIAL EN PBMC Y CON BIOMARCADORES METABÓLICOS, INFLAMATORIOS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO EN INDIVIDUOS SEDENTARIOS Y FÍSICAMENTE ACTIVOS

O.A. Hernández López^a, C. Luna-Marco^b, J. Cacace^a, A. Hermo-Argibay^a, I. Torre-Villalvazo^c, S. Rovira-Llopis^{a,b} y V. Víctor-González^{a,b,d}

^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, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ^cDepartamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México. ^dCIBERehd, Departamento de Farmacología, Universitat de València, España.

Introducción y objetivos: El sedentarismo provoca desórdenes fisiológicos relacionados con enfermedades cardiometabólicas. Esto se asocia a baja aptitud física cardiorrespiratoria (AFC) lo cual conlleva mayor riesgo mortalidad. Una baja AFC afecta al estado mitocondrial, clave en la homeostasis. El desequilibrio mitocondrial originado por estrés oxidativo (EO) promueve inflamación, altera-