

ciones metabólicas e inmunitarias. En contraparte el ejercicio físico produce efectos sistémicos activando la plasticidad metabólica de órganos y de PBMC, favoreciendo la salud cardiometabólica. Por esta razón es importante comprender cómo la AFC puede determinar la homeostasis sistémica. Nuestro objetivo fue determinar la correlación entre la AFC y la capacidad antioxidante mitocondrial, biomarcadores metabólicos, inflamatorios y de estrés oxidativo en PBMC de individuos sedentarios y físicamente activos.

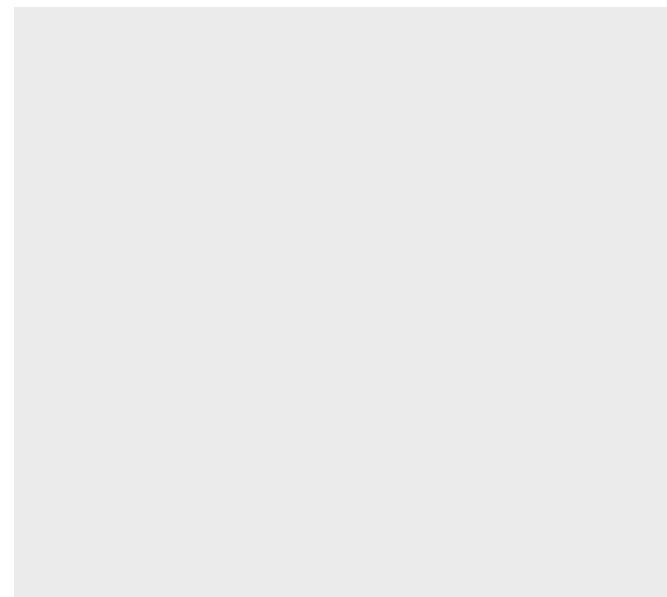
Material y métodos: Estudio transversal y comparativo donde participaron 51 voluntarios sanos de 18-45 años, clasificados como: sedentarios (SED), físicamente activos (FA) y atletas de resistencia (AR) mediante el IPAQ. Se evaluaron datos antropométricos, bioquímicos, de disfunción del tejido adiposo (DAI), hormonales e inflamatorios ($\text{TNF}\alpha$ y PCRus). Se evaluó EO con (H_2O_2 , MDA). Se aislaron PBMC y se analizó la expresión de SOD1, GSR, GPX1 y CAT mediante RT-qPCR y WB. La tasa metabólica basal (TMB) se determinó mediante calorimetría indirecta y La AFC con prueba de esfuerzo en cicloergómetro y análisis del (VO2Peak-ml/kg/min).

Resultados: El grupo SED presentó alteraciones en HOMA-RI, TG/HDLC, DAI y TMB e incremento en parámetros adiposos. Además de una baja expresión de SOD1 y GSR y, niveles reducidos de proteínas SOD1, GPX1 y CAT e incremento en $\text{TNF}\alpha$, PCRus, H_2O_2 y MDA frente a FA y AR. El nivel de AFC de los SED fue muy bajo comparado ante parámetros de normalidad y entre individuos FA y AR. Los estudios de correlación demostraron que la baja AFC se asocia negativamente con la capacidad antioxidante mitocondrial y con incremento en biomarcadores de alteración metabólica, inflamatorios y de estrés oxidativo.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que la baja AFC asociada al sedentario reduce la capacidad antioxidante mitocondrial, incrementando la respuesta de citoquinas proinflamatorias, provocando un estado inflamatorio crónico de bajo grado y desórdenes metabólicos. Los resultados de los parámetros estudiados en individuos FA y AR presentaron mejoras muy significativas. Concretamente, la evaluación de la AFC demuestra ser una herramienta de evaluación clínica traslacional muy importante para la prevención oportuna de enfermedades cardiometabólicas.

Agradecimientos: Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores 2023, FEDER (European Regional Development Fund, ERDF ("A-way-to-build-Europe"), HORIZON EUROPE-EU Programme HORUS-Ref. 101136516, 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).

PÓSTER NO PRESENTADO



02. GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

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.

Introducción y objetivos: Aunque se han estudiado las diferencias entre los análogos de insulina de 2^a 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 2.^a 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, $\text{HbA}_{1c} < 10\%$) 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 $2^{-(\Delta\Delta CT)}$; 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.

P-011. IMPACTO DE LOS NIVELES DE IDAA1C EN MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

D. Perna Barrull^a, I. García Loza^a, R. Domenech García^b, E. Aguilera^c y M. Vives Pi^a

^aServicio de inmunología, Hospital Universitario e Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. ^bLaboratorio de enfermedades neuromusculares, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de investigación biomédica Sant Pau, Barcelona, España. ^cServicio de Endocrinología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España.

Introducción: La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmunitaria cuya predisposición depende de factores genéticos y ambientales. De manera similar, el sistema inmunitario se ve influenciado por diferentes factores. Uno de ellos es la glicemia alterada del paciente que puede perturbar la función de células clave como los macrófagos y las células dendríticas (CD), a nivel fenotípico, epigenético y como consecuencia, funcional. Esto compromete la inmunidad innata (inmunidad entrenada) y adaptativa (presentación antigenica).

Objetivo: El objetivo de este estudio es correlacionar los cambios en la homeostasis de la glucosa en la DT1 con la capacidad de los monocitos para diferenciarse en macrófagos y CD, evaluada mediante la expresión de moléculas implicadas en la activación de la autoinmunidad.

Material y métodos: Para el estudio se obtuvo sangre periférica de pacientes adultos (18-55 años) con DT1 de evolución de más de 6 meses ($n = 20$, 1-28 años de evolución). En paralelo se obtuvieron los datos clínicos como BMI (kg/m^2), HbA_{1c} (%), dosis de insulina ($\text{IU}/\text{kg}/\text{día}$) y se calculó la IDAA1c (HbA_{1c} (%)) + dosis de insulina ($\text{IU}/\text{kg}/\text{día}$) $\times 4$). Para la diferenciación *in vitro* hacia macrófagos o CDs se aislaron los monocitos desde la sangre utilizando un gradiente de densidad (Ficoll) y una separación magnética de células CD14⁺. Las células se diferenciaron hacia macrófagos con M-CSF durante 7 días o hacia dendríticas con GM-CSF y IL-4 durante 6 días. El fenotipado de marcadores de membrana se realizó mediante citometría de flujo espectral (Cytek Aurora) al finalizar el cultivo.

Resultados: Los datos clínicos muestran una correlación negativa significativa entre la edad y la IDAA1c de los pacientes. Cuando analizamos la correlación de la IDAA1c y la expresión de moléculas de membrana en los macrófagos, se observó una correlación positiva (coeficiente de correlación [r] 0,4-0,59) con los niveles de CD14, CD80, CD86, MERTK y IL-10, una correlación negativa con los niveles de CD163 y una correlación positiva ($r = 0,6-0,79$) de CD206, HLA-y CCL2. En las CD se observó una correlación positiva de la expresión de HLA-DR, CXCR4, CD54, PDL1, DC-SIGN, HLA-G, CD1d y CD14 y una correlación negativa de CD24 y CD80, mientras que CD206 y MERTK presentan una r superior a 0,8 indicando una correlación positiva muy fuerte entre estas 2 moléculas e IDAA1c.

Conclusiones: Los resultados muestran una correlación entre la glicemia y las moléculas de membrana involucradas en la coestimulación, la presentación antigenica y la capacidad de respuesta de los macrófagos y las CD. Esto sugiere que estado metabólico del paciente influye en la respuesta y comportamiento de estas células lo que podría comprometer la respuesta inmunitaria, exacerbando la progresión de la DT1 y reduciendo la eficacia de las inmunoterapias.

Financiado por el Gobierno de España, MCIN/AEI/10,13039/501100011033 y EU-NextGenerationEU/PRTR (proyecto CPP2021-008475).

P-012. DIAGNÓSTICO DE UN TIPO POCO FRECUENTE DE DIABETES MELLITUS A PARTIR DE UN DIAGNÓSTICO CORRECTO DE DISTROFIA MACULAR

N. Gutiérrez Mora, M. Hernando Llorens y M. Villaescusa Lage

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Introducción y objetivos: Existe un bajo porcentaje de formas de diabetes monogénicas (1-2%), entre las que se encuentran aquellas con defectos del ADN mitocondrial, de herencia materna. En 1992 se describió una enfermedad llamada MIDD (“Maternally Inherited Diabetes and Deafness”) en personas con diabetes (pcDM) con pérdida de audición tipo neurosensorial y causadas por la mutación m.3243A>G, siendo esta mutación la más frecuente hasta el momento como causa de MIDD. MIDD es responsable de un 0,5% a 2,8% de los pcDM. El objetivo es describir las alteraciones a nivel genético provocadas por dicha mutación, el tipo de herencia y las consecuentes repercusiones clínicas, con el fin de optimizar el diagnóstico y el manejo multidisciplinar de forma precoz.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo de un caso de diabetes mitocondrial, inicialmente diagnosticada como tipo 2, con hipoacusia neurosensorial hereditaria, dolores musculares y alteraciones oftalmológicas consistentes en distrofia macular, con alta sospecha de citopatía mitocondrial, por lo que se solicita estudio genético para diagnóstico definitivo.

Resultados: Se trata de una paciente mujer de 64 años con antecedentes de diabetes mellitus de 10 años de evolución, hipoacusia neurosensorial, dolor neuropático en MMII en estudio por Neurología, con estudio electrofisiológico normal, y distrofia macular, con familiares afectados de patologías similares. Autoinmunidad para estudio de tipo de diabetes mellitus negativa, péptido C conservado (3,27), en tratamiento inicialmente con metformina, posteriormente también con empagliflozina. Ante la sospecha por parte de Oftalmología de que se trate de una degeneración macular por enfermedad mitocondrial en lugar de aquella asociada a la edad, se realiza estudio genético, identificando la presencia de la variante patogénica m.3243A>G del DNA mitocondrial, ubicada en el gen MT-TL1, con heteroplasmia del 9,40%. Dicha mutación impide la entrada de leucina en la mitocondria, dificultando la síntesis de ATP a partir de glucosa en la célula, paso esencial para la secreción de insulina. A nivel auditivo, una menor producción de ATP en las células de la estría marginal del oído interno explicaría la hipoacusia neurosen-