



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 Biomédicas 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.

Resumen

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 (CDAHFD) 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^{CDAHFD}), 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^{CDAHFD}) inducían su activación y la expresión de interleuquina 1beta (IL1beta). Asimismo, las sEV fueron internalizadas por islotes pancreáticos y las sEV^{CDAHFD} 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^{CDAHFD} 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.