

PÓSTERES

64 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Barcelona, 18-20 de octubre de 2023

ENDOCRINOLOGÍA BÁSICA Y TRASLACIONAL

1. PAPEL DE LAS CALPAÍNAS EN LA DIFERENCIACIÓN DE LOS ADIPOCITOS EN LA GLÁNDULA MAMARIA TRAS EL CICLO EMBARAZO/LACTANCIA

I. Viña¹, A.I. Avilés², T. Cabezuelo², T. Barber^{2,3}, C. Vázquez¹, E.R. García-Trevijano^{2,3} y R. Zaragoza^{3,4}

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia. ³INCLIVA, IIS-INCLIVA, Valencia. ⁴Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Valencia.

Introducción: Tras el ciclo embarazo/lactancia, tiene lugar la involución de la glándula mamaria. Esta involución se caracteriza por colapso de las estructuras alveolares y una remodelación donde el epitelio glandular es sustituido por tejido adiposo. Estudios previos de nuestro laboratorio han demostrado que las calpaínas, están activas a lo largo de esta regresión poslactancia. El objetivo del presente trabajo fue determinar *in vivo* e *in vitro* el papel de estas proteasas en la diferenciación de los adipocitos que tiene lugar tras la lactancia.

Métodos: Estudios *in vivo*: Se usaron ratones C57Bl/6 en el pico de la lactancia y en involución. Estudios *in vitro* se estudia la diferenciación de la línea 3T3-L1 a adipocitos. En ambos modelos se evaluó la diferenciación de los adipocitos mediante inmunofluorescencia con perilipina, los niveles de calpaínas y de otras proteínas adipogénicas por RT-qPCR, *western blot* e inmunofluorescencia.

Resultados: La calpaína 1 está presente en los núcleos de los adipocitos a las 48h de destete, rompiendo el extremo amino de la histona H3 y favoreciendo la expresión de genes adipogénicos como CEBPα y leptina. Estudios *in vitro*: Mediante *western blot* y RT-qPCR, determinamos que se produce un incremento de calpaína-1 conforme avanza la diferenciación del adipocito, que coincide con el incremento de los niveles de proteínas adipogénicas, como la leptina. A nivel subcelular, la calpaína 1 se localizó en el nucléolo de las células durante la expansión mitótica clonal (MCE), una de las etapas de la adipogénesis. Tras la inhibición de estas proteínas, bien con

un inhibidor farmacológico como es la calpeptina o mediante el silenciamiento con siRNAs, se pudo demostrar que el proceso de diferenciación celular se veía afectado.

Conclusiones: La calpaína-1 induce la diferenciación y proliferación de adipocitos en la involución tras el destete.

2. EXPRESIÓN DE MIRNA EN EL TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y EL MÚSCULO ESQUELÉTICO DE PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

C. Lambert^{1,2}, E. Villa Fernández¹, A.V. García¹, M. García Villarino¹, A. Cobo Irusta^{1,3}, R.R. Uría^{4,5}, S. Sanz^{4,5}, L. Suárez-Gutiérrez^{1,3}, M. Moreno Gijón^{4,5} y E. Delgado^{1,3}

¹Grupo ENDO, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. ²Requalificació Sistema Universitari, Universitat de Barcelona. ³Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁴Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁵Cirugía metabólica y Oncología abdominal (ONCOMET), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo.

Introducción: La obesidad (OB) y el sobrepeso, definidos como una acumulación anormal o excesiva de grasa, han sido incluidas como unas de las grandes epidemias del siglo XXI, afectando a casi el 60% de la población adulta. El tejido adiposo visceral (VAT) y el musculoesquelético (SKM) son claves en el desarrollo de esta enfermedad, y su estudio, imprescindible para conocer mejor la patología. Los miRNA han surgido como importantes nuevas dianas terapéuticas para múltiples enfermedades gracias a su papel regulando la traducción de distintos genes.

Métodos: El perfil de expresión de miRNA del SKM y el VAT de 38 pacientes (OB sometidos a cirugías bariátricas en el Hospital Universitario Central de Asturias) fue analizado mediante NGS y validado por RT-PCR.

Resultados: Identificamos un total de 491 miRNA: 9,5% exclusivos del SKM, 5,1% exclusivos del VAT y el 85,4% comunes a ambos tejidos. De entre todos los miRNA diferencialmente expresados en los diferentes grupos de pacientes, 13 fueron seleccionados para su validación por RT-PCR. Los miRNA 146b-3p, 141-3p y 100-3p no pudieron detectarse por RT-PCR. El miR-122b-5p únicamente se identificó en

el SKM. Además, los miR-1-3p^{***} y miR-206^{***} se encontraron regulados al alza en el SKM mientras que el miR-200b-3p^{***}, miR-224-5p^{***} y el miR-335-3p^{***} lo estaban en el VAT. Los miR-1303, miR-34c-5p, miR-144-5p y miR-342-3p no cambiaban su expresión en función del tejido.

Conclusiones: En este estudio describimos el perfil de expresión diferencial de miRNA a partir de muestras pareadas de TAV y SKM en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. Aunque aproximadamente el 85% de los miRNA son comunes en ambos tejidos, cada tejido tiene un perfil de expresión característico que lo diferencia del resto. El estudio de los miRNA específicos de la obesidad en estos tejidos abre un nuevo campo de investigación en la búsqueda de biomarcadores de diagnóstico y tratamiento en dicha patología.

Financiación: ISCIII (PI19/011962).

3. LOS EFECTOS DE LA REEXPOSICIÓN A UNA DIETA RICA EN GRASA TRAS UNA PÉRDIDA PONDERAL EN RATONES SON DEPENDIENTES DEL SEXO (PÓSTER SELECCIONADO)

S. Guerra Cantera^{1,2,3}, L.M. Frago^{1,2,3}, M. Jiménez Hernaiz^{1,3}, R. Collado Pérez^{1,2}, P. Ros^{2,4}, J. García Piqueras¹, I. Pérez Nadador¹, V. Barrios^{1,3}, J. Argente^{1,2,3} y J.A. Chowen^{1,3,5}

¹Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid.

²Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid.

³Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid.

⁴Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. ⁵IMDEA, Instituto IMDEA Alimentación, CEI UAM + CSIC, Madrid.

Introducción: La restricción calórica es la estrategia más frecuente frente a la obesidad. Sin embargo, al retomar hábitos dietéticos poco saludables los individuos pueden ganar incluso más peso del inicial: es el “efecto rebote”, aunque sus diferencias entre sexos o la posible implicación del sistema de IGF no son bien conocidas.

Métodos: Ratones machos y hembras fueron expuestos a una dieta chow o a una dieta rica en grasa (HFD, 62% kcal de grasa) por 4 meses (HHHH), chow por 3 meses y HFD el último mes (CCCH), o HFD 2 meses, chow 1 mes y HFD el último mes (HHCH).

Resultados: El peso corporal y tejido adiposo aumentaron por la HFD en ambos sexos ($p < 0,001$) aunque a ritmos diferentes. Los machos CCCH y HHCH consumieron más kcal que los HHHH durante 1 o 2 semanas tras el cambio de dieta ($p < 0,05$) y luego se normalizaron. HFD afectó al metabolismo de la glucosa en ambos sexos, aunque los HHCH machos tenían mayores niveles de insulina ($p < 0,001$) y HOMA-IR ($p < 0,01$) que los HHHH. Los niveles plasmáticos de IGF1 ($p < 0,01$) y de leptina ($p < 0,001$) aumentaron y los niveles hipotalámicos de ARNm de los neuropéptidos orexigénicos NPY y AgRP disminuyeron en ambos sexos por la HFD ($p < 0,001$). Los machos CCCH mostraron mayores niveles hipotalámicos de ARNm de IGF2 ($p < 0,01$) e IGFBP2 ($p < 0,05$), correlacionando positivamente. En cultivos de astrocitos hipotalámicos IGF2 aumentó los niveles de ARNm de IGFBP2 en machos ($p < 0,05$).

Conclusiones: No se encontró efecto rebote en el peso corporal, aunque el metabolismo de la glucosa en los machos se vio más afectado tras retomar los hábitos dietéticos poco saludables. Las alteraciones metabólicas en respuesta a los cambios dietéticos son más tardíos y de menor magnitud en hembras.

Financiación: Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2021-122653OB-I00), Fondo de Investigación Sanitaria (PI1900166), Fondos FEDER y Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III.

4. BIOMARCADORES INFLAMATORIOS COMUNES ENTRE OBESIDAD Y DEPRESIÓN Y SU POSIBLE REGULACIÓN MEDIANTE MICROARN

R. El Bekay Rizky¹, M. Velasco Sarabia², L. Pérez Costillas², S. Lhamyani¹, M. Mengual Mesa¹, Y. Casado Martín³, A. Rodríguez Cañete⁴, G. Oliveira¹ y A. Mariel Gentile¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de investigación biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma BIONAND), Hospital Regional Universitario de Málaga. ²Unidad de Investigación, Instituto Internacional de Innovación y Atención al Neurodesarrollo y el Lenguaje, y Departamento de Psiquiatría y Fisioterapia, Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

³Unidad de Personalidad, evaluación y tratamiento psicológico, Universidad de Málaga. ⁴UGC Cirugía, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Introducción: Obesidad y depresión son dos patologías relacionadas por un estado inflamatorio crónico de bajo grado. La expansión del tejido adiposo en la obesidad conduce a un estado de hipoxia con la consecuente activación de mediadores inflamatorios que contribuyen a un proceso neuroinflamatorio. A su vez, múltiples estudios demuestran una relación bidireccional entre ambas patologías, al aumentar de forma individual cada enfermedad el riesgo de padecer la otra.

Objetivos: Determinar biomarcadores moleculares que relacionen ambas enfermedades y predecir microARN como posibles reguladores génicos de vías inflamatorias, estableciendo una posible red de interacción.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica y seleccionado los genes con posible implicación en ambas patologías. A continuación, se ha realizado un análisis bioinformático con MirTargetLink 2.0 y TargetScan Human 7.0 para predecir microARN con posibles efectos regulatorios sobre estos genes y sus sitios de unión, respectivamente.

Resultados: Se han identificado 23 genes IL6, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL5, IL12, IFNG, IL2, ICAM1, SELE, CRP, TP53, NR3C1, NFKB, GGT1, IL7, CCL3, CRY1, CRY2, IL8, CLOCK, DPP4, NPY y predicho 38 microARN que podrían estar regulando esos genes a través de rutas inflamatorias relacionadas con obesidad y depresión.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran por primera vez una posible red de interacción de microARN-ARNm implicados en rutas inflamatorias. Estas predicciones podrían conducir futuros estudios experimentales con el fin de revelar un mecanismo molecular que relacione ambas patologías, obesidad y depresión.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)/FEDER-UE (PI21/01924), Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades Dirección General de Investigación y Transferencia del Conocimiento/FEDER-UE (PI20-01274). S.L. tiene contrato posdoctoral del Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (DOC-01138) de la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidades. R.E.B. es contrato ‘Nicolás Monarde’ (C-0030-2016) del Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía

5. HEPATIC SECRETOME AT THE INTERFACE BETWEEN NUTRITION, METABOLISM, AND AGING

A. Díaz-Ruiz^{1,2}, B. Naranjo-Martínez¹, M. Bernier², R. de Cabo^{2,3} and J.L. López-Cánovas¹

¹Laboratory of Cellular and Molecular Gerontology, Institute IMDEA Food, Madrid. ²Experimental Gerontology Section, Translational Gerontology Branch, National Institute on Aging, Baltimore, USA.

³Nutritional Interventions Group, Institute IMDEA Food, Madrid.

Introduction: Fasting-based therapies hold promise to delay the pace of aging and to combat metabolic diseases. The identification

of fasting-mimetics with the capacity to resemble metabolic benefits of fasting represents a central goal of this work.

Methods: We have implemented 5 months of 4:10 feeding cycles in 12-months old mice. Each 4:10 cycle consisted in 4 days of very low-calorie intake (VLCI) followed by 10 days of ad libitum regime. Hepatic RNA-seq was performed to analyze the plasticity of the liver secretome. The relevance of selected genes in metabolism and aging was evaluated by their association with mouse physiological data and with longevity data of 26 species with different maximum lifespan, respectively.

Results: VLCI feeding cycles were effective at reducing body weight and fat-mass. VLCI intervention also enhanced physical performance and glucoregulatory capacity, as shown by reduced levels of fasting glucose, insulin, and leptin. Hepatic RNA-seq identified a total of 1,607 genes of the secretome. PCA analysis strongly separated the molecular profile of the secretome between VLCI-fed mice vs. AL-fed controls. Volcano-plot and Variable Importance in Projection (VIP score) analysis identified a molecular signature of 191 differentially expressed genes of the secretome [$FC > 1.2$, $p < 0.05$] induced by VLCI with the top 15-genes with higher prevalent contribution, respectively. Selected candidates strongly correlated with well-known biomarkers of organismal bioenergetic status, and with inter-species differences in longevity.

Conclusions: This study supports the use of fasting-based strategies for the enhancement of overall physiological health and uncovers the existence of novel key players in the systemic control of metabolism and/or aging.

Funding: Talento Grant (2018-T1/BMD-11966) | Ramon y Cajal Program (RYC2021-033751-I) | RETOS Program (PID2019-106893RA-I00) | AECC (IDEAS222846DIAZ) | Ramón Areces Foundation | Margarita Salas (2022/UCO146/039655).

6. ACTIVADORES DE SIRT1 COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA EL CÁNCER DE COLÓN

J.M. García-Martínez¹, N. Regueira Acebedo¹, A. Chocarro-Calvo¹, J. Martínez-Useros², M.J. Fernández-Aceñero³, J. Cáceres Rentero¹, M.C. Fuiza⁴, M.J. Larriba Muñoz⁵, A. Muñoz Terol⁵ y C. García-Jiménez¹

¹Área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón. ²Unidad de Oncología Traslacional, Instituto OncoSalud, Instituto de Investigación Sanitaria de la Hospital Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid. ³Departamento de Cirugía, Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Madrid. ⁴Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ⁵Departamento de la Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid.

Introducción: Estudios observacionales/epidemiológicos asocian la deficiencia de vitamina D (DVD) con la diabetes tipo 2 y el desarrollo del cáncer colorrectal (CCR). Se prevé que la incidencia del CCR, tercer cáncer más común en todo el mundo, aumentará un 60% para 2030. Los mecanismos que asocian DVD, diabetes y CCR son desconocidos. Nuestro grupo ha demostrado que la hiperglucemia (HG) diabética potencia la señalización tumoral por Wnt/ β catenina en CCR mediante desequilibrios epigenéticos en marcas de acetilación. En este trabajo exploramos si el metabolito más activo de la vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, antagoniza la vía Wnt/ β catenina, por cambios epigenéticos de acetilaciones y si está mediado por su receptor (VDR). Hipotetizamos: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ revierte los desequilibrios de acetilación causados por HG al activar SIRT1 que podría identificarse como nueva diana terapéutica para CCR especialmente en población diabética.

Objetivos: Identificar los mecanismos moleculares que asocian DVD con diabetes y CCR.

Métodos: Análisis de niveles de expresión génica, proteicos y de actividad enzimática de SIRT1 en muestras de CCR humano y modelos en cultivo mediante bioinformática, *western-blots*, inmunoprecipitación de proteínas e inmunohistoquímica.

Resultados: VDR y SIRT1 tienen disminuida su expresión génica en CCR respecto a tejido sano. En *microarrays*, comparando tejido tumoral con no tumoral, los niveles de VDR están disminuidos mientras que los niveles de SIRT1 presentan gran variabilidad entre tumores y alta heterogeneidad intratumoral celular. Ensayos de desacetilación *in vitro*, tras inmunoprecipitación de SIRT1 de muestras SIRT1-positivas, revelan una disminución significativa de la actividad de SIRT1 en tejido tumoral.

Conclusiones: Las muestras de CCR tienen disminuida la actividad de SIRT1 independientemente de sus niveles totales que son heterogéneos. Estos datos aportan una explicación adicional para la asociación de DVD con diabetes y CCR y sugieren un beneficio terapéutico potencial para los activadores de SIRT1 en CCR/SIRT1-positivos, máxime en pacientes diabéticos con CCR.

7. EFECTO EPIGENÉTICO DE VITAMINA D EN CÉLULAS MADRE INTESTINALES NORMALES Y TUMORALES

H. Boughanem^{1,2,3}, J. Pilo², A. del Saz Lara³, A. Rego², L.A. García Flores², N. Williams⁴, M.C. de las Hazas³, L. Parry⁴, A. Davalos³ y M. Macias²

¹Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, IMIBIC, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ²Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, IBIMA-Plataforma Bionand, Málaga. ³Grupo de Epigenética del metabolismo lipídico, IMDEA Alimentación, Madrid. ⁴European Cancer Stem Cell Research Institute, European Cancer Stem Cell Research Institute, Cardiff, Gales, Reino Unido.

Introducción y objetivos: La vitamina D tiene un papel esencial en el mantenimiento de la salud ósea y la homeostasis del calcio. Sin embargo, evidencias emergentes sugieren que desempeña un papel crucial en la regulación epigenética. El objetivo del estudio fue investigar los efectos epigenéticos de las formas circulante y activa de la vitamina D en las células Caco-2 (modelo de cáncer colorrectal). Además, exploramos la influencia de la vitamina D en las células madre intestinales sanas y su asociación con la expresión de las proteínas que se unen específicamente al DNA metilado.

Métodos: Se trataron las células Caco-2 con las formas circulantes y activas de vitamina D, y se evaluaron los cambios epigenéticos globales mediante un *array* de metilación 850 K. Se utilizaron modelos de organoides intestinales de ratón para investigar el efecto de la vitamina D en la población de células madre intestinales sanas. Se empleó la inmunofluorescencia para evaluar la expresión de las proteínas que se unen al DNA como KAISO y MBD2 (diferenciación y proliferación celular).

Resultados: Encontramos que tanto las formas circulante como activa de vitamina D aumentaron las modificaciones epigenéticas globales en las células Caco-2. Esta regulación epigenética se asoció con la modulación de varios procesos relacionados con la regulación de las hormonas tiroideas, señalización de Wnt y matriz extracelular. La suplementación con vitamina D resultó en una disminución en la población de células madre intestinales sanas en los modelos de organoides. La expresión de las proteínas MBD2 y Kaiso 2, se vio afectada por el tratamiento con vitamina D, según se observó mediante inmunofluorescencia.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la vitamina D ejerce una influencia epigenética en células intestinales para prevenir el desarrollo de cáncer colorrectal, alterando la función de proteínas oncogénicas que se unen al DNA metilado para activar procesos de proliferación y diferenciación celular.

8. RELEVANCIA DE MUTACIONES EN EL GEN USP8 EN TUMORES HIPOFISARIOS SILENTES DE LA LÍNEA CORTICOTROPA

C. Guillén^{1,3}, A. García², J. Sottile⁵, L.M. Valor⁵, L. Martínez^{5,7}, M.E. García², M.E. Torregrosa^{5,6}, J. Abarca^{4,5}, R. Luque² y A. Pico^{1,3,5}

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ²Cell Biology, Physiology and Immunology Department, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ³Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ⁴Neurocirugía, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ⁵Neuroendocrinología y Patología tumoral hipofisaria, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. ⁶Análisis clínicos, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ⁷Anatomía patológica, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

Introducción: Las mutaciones del gen *USP8* son los cambios impulsores más comunes en los tumores hipofisarios corticotropos funcionantes (TCF). Tienen un efecto directo sobre el proteoma de las células a través de la alteración del proceso de ubiquitinación y la expresión génica. Su importancia en los TC silentes (TCS) es menos conocido. El objetivo del estudio es cuantificar la frecuencia de mutaciones somáticas de *USP8* en una serie de CTS y de CTF y los efectos de las mutaciones en SCT.

Métodos: Seleccionamos 23 tumores de la línea corticotropa, de los cuales 11 eran TCS, de nuestra colección de PitNET. Recogimos los datos clínicos, radiológicos, inmunohistoquímicos y moleculares anonimizados de la base de datos del Registro Molecular Español de PitNET (REMAH). Las mutaciones del gen *USP8* se se identificaron mediante secuenciación Sanger. La extracción de ADN y ARN y la síntesis de ADNc se realizó en el laboratorio Apoyo a la Investigación de ISABIAL. Realizamos RT-qPCR para los siguientes ensayos: MSH6, CASP8, SSTR2, SSTR5, EGFR, CABLES1, HSF1, AP-1, PD-L1, GH1, FSHB, LHB, TSHB, PRL, POMC, AVPR1B, CRHR1, TBX19, NEUROD1, POU1F1, GATA2, ESR1, SF1.

Resultados: Se han identificado diez mutaciones somáticas diferentes en 11 pacientes, resultando en una frecuencia del 47,83% en nuestra cohorte. Todas las mutaciones fueron heterocigóticas y todas se ubicaron en el exón 14 del gen *USP8*. Los CTS *USP8*-mutados eran más jóvenes que los CTS *USP8*-no mutados ($p = 0,006$). No hubo diferencias significativas entre otras variables clínicas y radiológicas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los CTS *USP8* mutados y los *USP8*-no mutados en la expresión de los genes *CRHR1* ($p = 0,010$), *TBX19* ($p = 0,031$), *CASP8* ($p = 0,010$), *SSTR2* ($p = 0,011$) y *SSTR2*/Coeficiente *SSTR5* ($p < 0,001$).

Conclusiones: Las variantes de SCT con mutación *USP8* muestran un perfil más diferenciado que podría evolucionar a enfermedad de Cushing durante el período de seguimiento.

9. EFECTO CITOTÓXICO ADITIVO DE HIDROXITIROSOLO Y METFORMINA EN CÉLULAS DE CÁNCER DE PRÓSTATA

F. Porcel-Pastrana^{1,2,3}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,2,3}, E. Gómez-Gómez^{1,3,5}, A. Sarmiento Cabral^{1,2,3}, M.D. Gahete^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y A.J. León-González^{1,3,5}

¹GC 27, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³GC 27, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴IMIBIC, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ⁵Servicio de Urología, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁶Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.

El cáncer de próstata (CaP) es la patología tumoral con mayor incidencia en varones en España, con 30.000 casos al año. Además, el CaP está fuertemente influenciado por la obesidad (OB), ya que aumenta la agresividad del CaP. En este sentido, algunos fármacos empleados en el tratamiento del síndrome metabólico, especialmente metformina (MF), han surgido como posibles agentes antitumorales contra varios tipos de cáncer relacionados con el sistema endocrino. Asimismo, una alta adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado con una menor incidencia de OB y una reducción de la agresividad del CaP, ya que esta dieta contiene compuestos bioactivos fenólicos como hidroxitirosol (HT), cuya principal fuente es el aceite de oliva virgen extra. El objetivo de este estudio fue analizar el potencial terapéutico de la combinación MF/HT para el manejo del CaP y su relación fisiopatológica con la OB. Se evaluó el efecto de distintas combinaciones MF/HT sobre la proliferación (resazurina) en líneas de CaP (LNCaP/22Rv1/DU145) mediante el software CompuSyn®. Asimismo, se evaluó el efecto de estos tratamientos en el ciclo celular mediante citometría de flujo y se evaluaron los cambios sobre las principales rutas oncogénicas a través de un fosfoarray (RayBio®). Nuestros resultados revelaron que la combinación de MF/HT mostró un efecto sinérgico en la reducción significativa de la proliferación de modelos celulares de CaP. Se observó una parada del ciclo celular (con un aumento significativo de la fase G1) en células tratadas con MF. Además, el tratamiento combinado MF/HT redujo la actividad de rutas oncogénicas claves, incluyendo AMPK/AKT/mTOR/ERK. Por tanto, este estudio demuestra que la combinación MF/HT puede suponer una nueva vía de tratamiento para el manejo de pacientes con CaP, especialmente en condiciones de OB.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00, PRE2020-094225, FPU18-02485), JdA (PI-0152-2019/BIO-0139) y CIBERObn.

PÓSTER RETIRADO

PÓSTER RETIRADO

11. LA MAQUINARIA MOLECULAR DEL ARN-EXOSOMA ESTÁ DRÁSTICAMENTE ALTERADA EN CÁNCER DE PRÓSTATA Y DIRECTAMENTE ASOCIADA A CARACTERÍSTICAS DE AGRESIVIDAD: PAPEL ONCOGÉNICO DEL COMPONENTE PABPN1

R.M. Luque^{1,2,3}, F. Porcel-Pastrana^{1,2,3}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,2,3}, S. Lozano de la Haba^{1,2,3}, E. Gómez-Gómez^{1,3,5}, R. Sánchez-Sánchez^{1,3,6}, T. González-Serrano^{1,3,6}, D. Tollervy⁷, M.D. Gahete^{1,2,3} y P. Sáez-Martínez^{1,2,3}

¹Oncobesidad y Metabolismo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Oncobesidad y Metabolismo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴Oncobesidad y Metabolismo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ⁵Servicio de Urología, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁷Wellcome Trust Centre for Cell Biology, University of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido.

El cáncer de próstata (CaP), un cáncer de carácter endocrino, es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. Por tanto, es urgente identificar nuevas herramientas diagnósticas/prognósticas/terapéuticas para combatirlo. Evidencias indican que los componentes involucrados en la regulación del metabolismo del ARN están alterados frecuentemente en tumores, provocando la aparición de eventos oncogénicos asociados con su progresión/agresividad. Sin embargo, las alteraciones/implicaciones del complejo ARN-exosoma (CAE; maquinaria molecular que controla el procesamiento/degradación en dirección 3' a 5' de la mayoría de los ARNs) aún no se ha estudiado en CaP. En este trabajo hemos identificado una desregulación drástica en la expresión de componentes del CAE en 6 cohortes humanas de CaP, siendo la sobreexpresión de PABPN1 (ARNm/proteína) capaz de discriminar con precisión entre CaP y tejido no tumoral. El silenciamiento de PABPN1 disminuyó diversos parámetros de agresividad en modelos celulares de CaP (proliferación/migración/formación de colonias-tumoresferas) a través de la modulación de ARNm (CDK2/CDK6/CDKN1A) y ARNlncs (PCA3/FALEC/DLEU2) asociados con cán-

cer. Además, la sobreexpresión de PABPN1 se asoció con características clínicas (estadio-tumoral/metástasis/recurrencia, etc.) y moleculares (ej. expresión de CDK2/CDK6/EZH2) claves, y su silenciamiento *in vivo* disminuyó el crecimiento/progresión del tumor. Finalmente, el tratamiento con Isoginkgetin (inhibidor de la actividad del CAE) disminuyó las características de agresividad *in vitro*. En conjunto, nuestros resultados demuestran una desregulación del CAE en CaP, que podría servir como una fuente de nuevos biomarcadores/dianas terapéuticas. De hecho, PABPN1 está directamente asociado con la progresión/agresividad del CaP, y representa un nuevo biomarcador de diagnóstico/pronóstico, y una diana terapéutica para combatir el CaP.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00/PRE2020-094225/FPU17-00263).

12. EL TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL MEJORA LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CUTÁNEAS EN RATAS OBESAS DEFICIENTES EN VITAMINA D

B. Torrecillas-Baena^{1,2}, M. Camacho-Cardenosa¹, M.D. Carmona-Luque³, V. Pulido-Escribano¹, M.Á. Gálvez-Moreno¹ y A. Casado-Díaz^{1,2}

¹Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición-GC17, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²CIBERFES, CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. ³Unidad de Terapia Celular-GC14, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: La obesidad constituye un riesgo para la salud, con comorbilidades asociadas como la diabetes tipo 2. Además, el 88% de la población tiene bajos niveles de vitamina D. La obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica. Ello condiciona que la capacidad de cicatrización de heridas tras intervenciones quirúrgicas en pacientes obesos esté disminuida. La prolongación de la fase inflamatoria y el aumento del estrés oxidativo producen un microentorno desfavorable para la regeneración tisular. El calcifediol (25(OH)D), es una prohormona producida en el hígado por hidroxilación de la vitamina D3 que en los riñones dará lugar a calcitriol (1,25-(OH)2D3), la forma activa de la vitamina D. Las células inmunitarias, como las células B, células T y células presentadoras de antígenos, expresan el receptor de la vitamina D, a través del cual la vitamina D puede modular la respuesta inflamatoria y afectar a la capacidad regenerativa. Así, el objetivo de este estudio ha sido evaluar el efecto de suplementación con calcifediol sobre un modelo de cicatrización en ratas obesas deficientes en vitamina D.

Métodos: Se realizaron heridas cutáneas por escisión en ratas obesas deficientes en vitamina D y se dividieron en dos grupos: no tratado y tratado con 5 µg/Kg/día de calcifediol. La velocidad de cicatrización se cuantificó por análisis de imágenes tomadas a distintos tiempos. A los 14 días los animales se sacrificaron y las heridas fueron seccionadas para análisis histológicos y de expresión génica. Como control se utilizaron ratas sanas.

Resultados: Con respecto a ratas control, la cicatrización en las obesas deficientes en vitamina D fue más lenta. El tratamiento con calcifediol aumentó la velocidad del cierre de las heridas y disminuyó la inflamación, con valores similares a las de ratas sanas.

Conclusión: La normalización de los niveles de vitamina D recupera la capacidad regenerativa en ratas obesas deficientes en vitamina D.

Financiación: PI18/01659, PI21/01935.

13. EL SISTEMA NMD (NON-SENSE MEDIATED DECAY) COMO FUENTE DE BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

B. Ojeda-Pérez^{1,2,3}, N. Hermán-Sánchez^{1,2,3}, S. Lozano de la Haba^{1,2,3}, A. García-Estrada^{1,2,3}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete-Ortiz^{1,2,3}

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba. ⁵Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁶CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: El sistema *non-sense mediated decay* (NMD) participa en el control de la expresión génica mediante la eliminación de ARNm y productos del *splicing* aberrantes. Uno de los procesos biológicos más alterados durante la progresión de la enfermedad hepática crónica (EHC) no alcohólica o metabólica (EHmet) es el procesamiento del ARN y su *splicing* alternativo, pero aún se desconoce la implicación del NMD en esta enfermedad y su progresión hacia carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Definir la implicación del NMD y el papel de los factores alterados más relevantes como biomarcadores y/o dianas terapéuticas en la EHmet y el CHC.

Métodos: La expresión de 22 componentes del NMD se analizó mediante un *array* de qPCR [*n* = 89 CHC y tejidos adyacentes no tumorales (NTAT)] y se validó en 6 cohortes *in silico* (muestras sanas, NASH, CHC y/o NTAT). Se inhibió el NMD a través del tratamiento con NMDI14 y se sobreexpresó el componente SMG7 en dos líneas celulares de CHC para analizar el efecto funcional mediante ensayos *in vitro*.

Resultados: Existen cambios en la expresión de más del 45% de los componentes del NMD en la EHC, destacando SMG7, SMG8 y RMB8 que se sobreexpresaron consistentemente. De ellos, SMG7 y RMB8 estaban elevados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y muestras de CHC-NASH. De hecho, la sobreexpresión de SMG7 *in vitro* aumentó parámetros de agresividad (proliferación o formación de colonias) en dos líneas celulares de CHC, mientras que la inhibición del proceso de NMD a través del uso de NMDI14 redujo la agresividad de estas células.

Conclusiones: Las alteraciones encontradas en la maquinaria del NMD podría servir para mejorar el diagnóstico, pronóstico o tratamiento de la EHC. En particular, SMG7 puede estar implicado en la agresividad tumoral y su bloqueo, inhibiendo el NMD, disminuye dicha agresividad.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, FI21/00141), MINECO (FPU20/03957, FPU21-04833), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, CIBERObn y CIBERehd.

14. PAPEL DE LA METFORMINA EN LA REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS METABÓLICA EN RATONES OBESOS INDUCIDOS POR DIETA RICA EN GRASAS

S. Lozano de la Haba^{1,2,3}, N. Hermán Sánchez^{1,2,3}, B. Ojeda Pérez^{1,2,3}, A. García Estrada^{1,2,3}, A. Sarmento Cabral^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete^{1,2,3}

¹Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴Obesidad y Nutrición, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba.

Introducción: La metformina puede reducir el aumento del peso corporal y la acumulación de grasa en el hígado inducidos por una dieta rica en grasas (HFD). Sin embargo, los resultados obtenidos en modelos animales sobre la modulación de otros parámetros corporales y tisulares son controvertidos. En este trabajo se estudia la capacidad de la metformina para modular el metabolismo de la glucosa/insulina, la función hepática, la adiposidad, las hormonas y lípidos circulantes, la ingesta de alimentos y el gasto energético en ratones obesos inducidos por HFD.

Métodos: Se utilizó metformina (vía oral: 250 mg/kg/día) en ratones FVB/N obesos inducidos por HFD y analizamos los efectos de la metformina en el aumento y composición del peso corporal, el metabolismo glucosa/insulina, la fisiología hepática, el eje hormona del crecimiento/IGF1 y la regulación transcripcional hepática, utilizando como control animales alimentados con una dieta baja en grasas (LFD).

Resultados: Los ratones alimentados con HFD aumentaron significativamente el peso corporal, masa grasa total e insulina, además de un aumento de la glucosa y un deterioro de la tolerancia a la glucosa (en comparación con los alimentados con LFD) debido a una mayor ingesta calórica. El tratamiento con metformina indujo efectos metabólicos inesperados en ratones alimentados con HFD, sin impacto significativo en los ratones alimentados con LFD, como una disminución de la presencia de esteatosis hepática, inflamación y necrosis. Se observaron cambios en la expresión de genes implicados en el control de la expresión génica.

Conclusiones: En modelos animales la metformina participa en la prevención y/o el desarrollo de patologías hepáticas, aunque su efecto sobre otros parámetros metabólicos depende de los antecedentes genéticos y el estado metabólico animal.

Financiación: ISCIII (PI20/01301), MICINN (PID2019-105564RB-I00), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERObn/CIBERehd.

15. LA DESREGULACIÓN EN LA MAQUINARIA QUE CONTROLA EL PROCESO DE SPLICING ESTÁ ASOCIADA CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PROGRESIÓN TUMORAL EN CÁNCER DE TIROIDES

A.J. Martínez Fuentes^{1,2,3}, I. di Caro^{1,2,3}, F. Porcel-Pastrana^{1,2,3}, A. Martínez-Vara^{1,2}, A.M. Moyano-Sánchez^{3,7}, A. Romero-Lluch⁵, P. Santisteban⁶, E. Navarro-González⁵, M.A. Gálvez-Moreno^{1,3,7} y R.M. Luque^{1,2,3}

¹Investigación, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Investigación, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Investigación, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁴Investigación, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid.

⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Investigación, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Córdoba. ⁷Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Diferentes evidencias indican que la maquinaria celular que controla el proceso de *splicing*, llamada spliceosoma, se encuentra alterada en diversos tipos de tumores, originando variantes de *splicing* oncogénicas asociadas a características de progresión tumoral y agresividad. Sin embargo, hasta la fecha no se ha estudiado en detalle las alteraciones e implicaciones del spliceosoma en cáncer de tiroides (CT). Por ello, el objetivo fundamental del presente trabajo fue explorar la desregulación de la expresión de los componentes del spliceosoma y factores de *splicing* en muestras de CT bien caracterizadas clínicamente en comparación con tejido no tumoral, para a continuación, analizar si estas posibles alteraciones podrían asociarse con parámetros clínicos de relevancia. Nuestros resultados mostraron una clara desregulación de diferentes componentes de la maquinaria de *splicing* en

CT, y una asociación con parámetros clínicos relevantes. Es más, el uso de pladienolide-B (inhibidor de la actividad de SF3B1: un componente clave del spliceosoma) en líneas celulares de CT (TPC1 y CAL62) alteró significativamente diferentes parámetros funcionales (reducción de la proliferación, migración, número de colonias y tumoresferas) y moleculares. Asimismo, se realizaron las mismas aproximaciones en respuesta al silenciamiento de SF3B1, obteniendo resultados similares a los obtenidos con la administración de pladienolide-B. En conjunto, nuestros datos demuestran un drástica y significativa desregulación de los componentes de la maquinaria de *splicing* en muestras de CT que podrían estar asociados con la progresión tumoral y podrían ser usados como una fuente de biomarcadores de diagnóstico/pronóstico, así como posibles dianas terapéuticas en CT.

Financiación: Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE G211), Junta de Andalucía (PEER-0048-2020), PRE2020-094225.

16. RELEVANCIA DE LAS MAQUINARIAS DE CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL NONSENSE-MEDIATED DECAY Y DEL ARN-EXOSOMA EN CRANEOFARINGIOMAS

J.H. Hernández¹, M.E. G. García^{1,2,4}, I. Gil-Duque¹, Á. Flores-Martínez^{1,2}, M. Ortega-Bellido^{1,2,4}, A. Soto-Moreno⁵, M.D. Gahete^{1,2,4}, M.A. Gálvez-Moreno^{1,3} y R.M. Luque^{1,2,4}

¹Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴Servicio de Neurocirugía, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ⁵Servicio de Neurocirugía, Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Los craneofaringiomas (CP) son tumores generalmente benignos pero que pueden asociarse a síntomas neuro-psiquiátricos, visuales y endocrinos graves debido a su localización sellar y al aumento de presión intracraneal. Los métodos de diagnóstico, la evaluación de respuesta a terapias y los tratamientos actuales son muy limitados, por lo que es necesaria la identificación de nuevos biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y estrategias terapéuticas. En este sentido, la regulación del metabolismo del ARN se ha revelado como un eje clave en la fisiopatología de múltiples patologías tumorales. Por ello, nuestro objetivo fue determinar la importancia fisiopatológica en CP de 2 de las maquinarias claves que controlan la expresión génica: el NonSense-Mediated Decay (NSMD) y el ARN-exosoma. Para ello, se analizó la expresión génica de los componentes de ambas maquinarias (con tecnología qPCR microfluídica) en muestras de CP (n = 7), y se emplearon diferentes análisis bioinformáticos y una aproximación *in vitro* tras la inhibición farmacológica de ambas maquinarias en células de CP. Observamos que los niveles de expresión de ambas maquinarias se encuentran desregulados en CP vs. hipófisis normales, destacando *SEC13* y *PABPC1* (del NMD), y *EXOSC5* (del ARN-exosoma) por su potencial fisiopatológico. Asimismo, la expresión del *PABPC1* se observó sobreexpresado en los fenotipos más senescentes. Además, ensayos de enriquecimiento funcional revelaron la importancia/asociación de estos factores con rutas clásicas de CP y cáncer, como son el ciclo celular o la ruta Wnt/ β -catenina. Por último, la inhibición farmacológica del NSMD (con NMDi), pero no del ARN-exosoma (con isoginkgetina), parece reducir la proliferación de células primarias de CP. En conjunto, algunos componentes de las maquinarias del NSMD y del ARN-exosoma podrían servir como potenciales biomarcadores y/o dianas terapéuticas en CP.

Financiación: Junta de Andalucía (PEER-0048-2020); FPU20/03954; RPS 24665; AECC.

17. FACTORES DE *SPLICING* COMO REGULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

A. Sarmento-Cabral^{1,4,5}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,4,5}, E. Gómez-Gómez^{2,4,7}, P. Sáez-Martínez^{1,4,5}, T. González-Serrano^{2,4,8}, A.J. Martínez-Fuentes^{1,4,5}, M.D. Gahete^{1,4,5}, J.M. Jiménez-Vacas^{2,6} y R.M. Luque^{1,4,5}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba; Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ³Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ⁶Institute of Cancer Research, London, Reino Unido. ⁷Servicio de Urología, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁸Servicio de Anatomía Patológica, HURS/IMIBIC, Córdoba.

El cáncer de próstata (CaP) es la quinta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Por tanto, se necesita encontrar urgentemente nuevas estrategias terapéuticas para abordar esta patología, especialmente el CaP resistente a la castración (CPRC). Aunque la desregulación del proceso de *splicing* ha surgido como una característica distintiva del CaP avanzado, aún se desconoce el papel potencial que pueden desempeñar algunos factores de *splicing* en el CaP avanzado. El objetivo del presente estudio fue explorar los niveles, el papel fisiopatológico y el perfil molecular asociado al factor de *splicing* SRSF6 en CaP, puesto que dicho factor se ha relacionado previamente con otras patologías endocrino-tumorales. Se analizó los niveles de SRSF6 (ARNm/proteínas/alteraciones genómicas) en varias cohortes de pacientes con CaP y en el modelo transgénico Hi-MYC. Se determinaron los efectos de la sobreexpresión y el silenciamiento de SRSF6 sobre parámetros de agresividad tumoral en diferentes modelos celulares y modelos preclínicos de CaP y se analizaron las consecuencias moleculares del silenciamiento de SRSF6 (mediante RNASeq) en células de CaP. Nuestros resultados mostraron que los niveles de SRSF6 están elevados (ARNm/proteína) en CaP vs. tejido prostático no tumoral, y están asociados a parámetros clínicos de agresividad tumoral y de mal pronóstico en pacientes con CaP. Además, la sobreexpresión de SRSF6 aumentó, mientras que su silenciamiento disminuyó, parámetros claves de agresividad *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo*. Molecularmente, la modulación de SRSF6 desreguló vías oncogénicas claves, especialmente la actividad del receptor de andrógenos (AR), a través de la regulación transcripcional de los correguladores *APPBP2* y *TOP2B*. Por tanto, SRSF6 podría representar una nueva diana terapéutica para inhibir la señalización persistente de AR en CaP avanzado.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00, FPU18-02485), ISCIII (DTS20/00050), JdA (PI-0152-2019; BIO-0139).

18. ESTUDIO DE MARCADORES DE LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA (EMT) EN ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES (ETAI): PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β (TGF- β) Y EL CILIO PRIMARIO

P. Sacristán Gómez^{1,2}, A. Serrano Somavilla^{1,2}, L. Castro Espadas¹, C. Sánchez Guerrero¹, N. Sánchez de la Blanca Carrero^{1,2,3}, M. Sampedro Núñez^{1,2}, F. Molina Jiménez^{1,4}, J.L. Muñoz de Nova^{1,5}, M. Marazuela^{1,2} y R. Martínez Hernández^{1,2}

¹Endocrinología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

²Servicio Madrileño de Salud, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

³Endocrinología, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁴Digestivo/Gastroenterología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. ⁵Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: Las ETAI son una de las patologías autoinmunes más frecuentes a nivel mundial, pudiendo llegar al 5% de prevalencia. Se clasifican en dos tipos: tiroiditis de Hashimoto (TH) y enfermedad de Graves (EG). TGF- β es un factor inductor de la EMT y juega un papel inmunosupresor y profibrótico en la autoinmunidad tiroidea. Recientemente se han descrito alteraciones en el cilio primario en las ETAI, que podrían estar implicadas en la inducción de la EMT.

Métodos: Se estudiaron diferentes proteínas implicadas en la EMT: E-cadherina (CDH1), vimentina (VIM), fibronectina (FN) y α -SMA mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), qPCR, Western Blot (WB). El cambio de expresión de estas proteínas se validó mediante modelos *in vitro* de una línea de células tiroideas foliculares (NTHyOR1 3,1) inducidos con TGF- β a diferentes tiempos. A su vez, se analizó la relación entre el TGF- β y el cilio primario estudiando la expresión de marcadores de ciliogénesis como ARL13B.

Resultados: En tejido tiroideo con ETAI, observamos mediante IHQ un aumento de los marcadores mesenquimales FN y α -SMA y un cambio en la distribución de la VIM a zonas basales. Además la expresión de CDH1 epitelial se mantuvo en pacientes comparado con controles. En el modelo *in vitro* de estimulación con TGF- β , observamos un aumento de VIM, FN y α -SMA y una alteración en el cilio primario a nivel de número, longitud y frecuencia.

Conclusiones: La adquisición de marcadores mesenquimales y la pérdida del cilio primario debido a la influencia de TGF- β en células tiroideas foliculares, está relacionada con la patogénesis de las ETAI.

Financiación: Proyectos de Investigación en Salud (PI) PI19-00584 y PI22/01404 (ISCIII); Proyectos de investigación de Medicina Personalizada de Precisión (PMP) PMP22/00021 (ISCIII); iTIRONET P2022/BMD7379 y beca predoctoral PEJ-2020-AI_BMD-18292 a NSdIB (Comunidad de Madrid); beca predoctoral FI20/00035 a PSG (ISCIII y FSE+) y fondos FEDER a MM y RMH.

NEUROENDOCRINOLOGÍA Y SUPRARRENALES

19. USO DE UREA EN PACIENTES CON HIPONATREMIA POR SIADH: RESULTADOS A LARGO PLAZO EN VIDA REAL

K.M. Becerra Añez, A. Sánchez Lorente, A. Artero Fullana, J.C. Ferrer García, A. Jiménez Portilla y C. Sánchez Juan

Endocrinología y Nutrición, Consorci Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción: La hiponatremia es el trastorno electrolítico más prevalente a nivel hospitalario y ambulatorio, afectando al 19% y 7% de pacientes respectivamente. El SIADH comprende 1/3 de ellos. El tratamiento incluye restricción hídrica, urea y tolvaptán. El objetivo del estudio es analizar los datos en vida real de la

efectividad de los tratamientos con urea seguido o no de tolvaptán durante el ingreso y posterior seguimiento a los 6 meses del alta.

Métodos: Se han incluido pacientes con SIADH ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$) ingresados en un hospital de tercer nivel entre 2021 y 2022 que hayan recibido tratamiento con urea. Se han excluido pacientes que no hayan recibido urea, menores de 18 años, en diálisis o unidades de cuidados paliativos. Las variables recogidas son: Edad, sexo, días de ingreso, tratamiento recibido, sodio (Na^+) al ingreso, al alta y entre 2 y 6 meses del alta, sobrecorrección de Na^+ ($> 8 \text{ mEq/L}$ en 24 h o $> 16 \text{ mEq/L}$ en 48 h). Para el análisis se usó la prueba t de Student de muestras apareadas.

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes, 14 mujeres, edad (años) $76,6 \pm 14,5$, estancia media de 17 días, tratamiento recibido: 82% restricción hídrica, 41% Suero hipertónico, urea en el 100% seguido o no de tolvaptán. La media de Na^+ al ingreso fue de $118,9 \pm 5,25 \text{ mEq/L}$ y al alta de $133,6 \pm 3,93 \text{ mEq/L}$ en el grupo de Urea seguido de tolvaptán. La media de Na^+ al ingreso fue de $120,55 \pm 4,4 \text{ mEq/L}$ y al alta de $132,95 \pm 3,73 \text{ mEq/L}$ en el grupo tratado solo con urea, manteniendo en este una media de Na^+ a los 6 meses del alta de $139,7 \pm 7,6 \text{ mEq/L}$. La corrección de sodio fue estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Ningún paciente tratado con urea tuvo sobrecorrección de la hiponatremia.

Conclusiones: Los datos en vida real muestran una mejoría significativa de la natremia durante el ingreso y en el seguimiento de pacientes con SIADH tratados con urea, sin presentar sobrecorrección y manteniendo niveles adecuados en el seguimiento hasta 6 meses después del alta.

20. HIPERPROLACTINEMIA COMO MOTIVO DE DERIVACIÓN A CONSULTA ESPECIALIZADA

C. Gallego Díaz, J.Á. Romero Porcel y M.V. Cózar León

Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de Valme, Sevilla.

Objetivos: Análisis de las derivaciones llevadas a cabo desde Atención Primaria a consulta de Endocrinología por hallazgo analítico de elevación de prolactina y su posterior abordaje tras valoración inicial.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 118 pacientes que fueron derivados a la consulta de Endocrinología y Nutrición del centro periférico de especialidades de Dos Hermanas en el período comprendido entre octubre de 2020 y diciembre de 2022. Se excluyeron del análisis los pacientes ya diagnosticados de hiperprolactinemia que perdieron el seguimiento y aquellos que no llevaron a cabo las pruebas solicitadas sin poder ser reevaluados tras la primera consulta.

Resultados: La gran mayoría de derivadas fueron mujeres (un 95,8%) con un pico de edad entre los 18 y 25 años (un 40,7% del total). El motivo más frecuente de solicitud de la analítica inicial por parte de su médico de atención primaria fue oligomenorrea (35,6%), seguido de aquellas sin motivo referido ni constatado (22%). Los niveles de prolactina por los que se derivaron fueron menores de 100 pg/ml (valor medio $65,3 \pm 40,4 \text{ pg/ml}$) en un 92,3%, siendo la menor parte de ellas (un 37%) realizadas de forma correcta (en fase folicular, estando en reposo y con extracción tras 30 minutos de la venopunción). De este total se normalizaron un 76% tras nuestras recomendaciones de extracción. Estos resultados no patológicos se informaron de forma telemática en un 47,9% de los casos.

Conclusiones: La mayoría de las derivaciones por hiperprolactinemia se podrían evitar con una correcta extracción sanguínea, dada la alta tasa de normalización de este modo, sin precisar su derivación a consulta especializada. Por ello y una vez derivados,