

## PÓSTERES

## 65 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Oviedo, 16-18 de octubre de 2024

## ENDOCRINOLOGÍA BÁSICA Y TRASLACIONAL

## 1. INFLUENCIA DE LA EDAD DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES TIPO 1 EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN DE MIRNAS CIRCULANTES

C. Lambert Goitia<sup>1</sup>, E. Villa Fernández<sup>1</sup>, A.V. García Gómez<sup>1</sup>, A. Cobo Irusta<sup>2</sup>, J. Ares Blanco<sup>2</sup>, P. Pujante<sup>2</sup>, E. Menéndez Torre<sup>2</sup> y E. Delgado Álvarez<sup>2</sup><sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Los miRNAs son pequeñas moléculas de RNA(18-22nt) no-codificante que pueden modular la expresión génica. Además, son moléculas muy estables que pueden ser secretadas a la circulación y transportadas por todo el organismo. La disregulación de los miRNAs se ha relacionado con numerosas enfermedades, incluida la diabetes tipo 1 (DM1), enfermedad crónica autoinmune caracterizada por una deficiencia de células beta pancreáticas. Esta patología ha sido históricamente relacionada con un inicio durante la niñez, sin embargo, puede desarrollarse a lo largo de toda la vida, existiendo algunas diferencias en función de la edad de diagnóstico.

**Objetivos:** Analizar el perfil de expresión de miRNA circulantes en plasma de personas con DM1 en función de la edad de diagnóstico de la enfermedad.

**Métodos:** 41 voluntarios fueron incluidos en el estudio: 27 pacientes con DM1: 17 con edad debut menor a 14 años (debut pediátrico) y 10 con edad debut mayor a 14 años (debut adulto) y 14 voluntarios control. Se tomaron muestras de sangre en ayunas, se realizó un análisis bioquímico y una anamnesis completa. Se obtuvo además una muestra de plasma en la que, mediante secuenciación de nueva generación (NGS), se analizó el perfil de expresión circulante de miRNAs en función de edad de debut de la DM1.

**Resultados:** En cuanto al perfil demográfico de los voluntarios, no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Se identificaron un total de 556 miRNAs, de los cuales 11 tenían un perfil de expresión diferencial entre los tres grupos. De ellos, 3 miRNAs presentaban un cambio exclusivo entre debut pediátrico vs. control, 5 entre debut adulto vs. control y 1 entre el debut adulto vs. pediátrico.

**Conclusiones:** Los resultados observados sugieren que variables como la edad de diagnóstico tienen una gran importancia en cuanto al perfil

epigenético de las personas con DM1, pudiendo los miRNAs ser importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

## 2. MULTI-OMIC INTEGRATIVE APPROACH OF M6A-EPITRANSCRIPTOMIC, TRANSCRIPTOMIC AND SPLICING ALTERNATIVE EVENTS, REVEALED POTENTIAL CANDIDATE FOR THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

H. Boughanem<sup>1</sup>, J. Pilo<sup>2</sup>, A. Rego<sup>2</sup>, C. Ruiz<sup>2</sup>, T. Dawid de Vera<sup>2</sup>, L.A. García Flores<sup>2</sup>, G. Martín Núñez<sup>2</sup> and M. Macías González<sup>2</sup><sup>1</sup>IMBIC and Lipids and Atherosclerosis Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.<sup>2</sup>Ibima-Plataforma Bionand.

**Introduction:** A few studies that focus on N6-methyladenosine (m6A, an epigenetic mark in mRNA) in circulating leukocytes and their contribution to colorectal cancer (CRC).

**Methods:** High-throughput sequencing to investigate the m6A epitranscriptome, transcriptome, and alternative splicing events in leukocytes obtained from both healthy participants (n = 16) and patients with CRC (N = 16). For the m6A-methylome analysis, we employed MeRIP-seq (Methyl RNA immunoprecipitation) to selectively isolate m6A marks. Subsequently, we performed an integrative analysis to combine these datasets, aiming to identify potential diagnostic biomarkers.

**Results:** Analysis of m6A epitranscriptomic profiles revealed an overall hypomethylation of RNA in patients with CRC, suggesting dysregulation of collagen organization and focal adhesion. Transcriptomic analysis identified significant downregulation of genes in patients with CRC (1,194 upregulated and 2,663 downregulated genes, p < 0.05) associated with extracellular processes, protein metabolism, and immune function in CRC. Furthermore, alternative splicing events were significantly increased in CRC (14,213 alternative events were significantly increased, whereas 6,954 alternative events were significantly decreased, p < 0.05), affecting genes involved in protein metabolism and metabolic pathways. Integrative analysis highlighted strong correlations between m6A-epitranscriptome, transcriptome, and alternative splicing datasets, with alternative splicing events demonstrating the highest discriminatory capacity for CRC detection, with a high AUC value. We propose several gene candidates using Random Forest Analysis, such as ENOX2, UBE3A, and RUBCNL genes, with high predictive capacity.

**Conclusion:** This multi-omics approach provides insights into the molecular signatures underlying CRC pathogenesis, particularly regarding the epigenetics of RNA and RNA metabolism in circulating leukocytes. Our findings offer potential biomarkers for the diagnosis of CRC.

### 3. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN CRANEOFARINGIOMAS BASADAS EN LAS MAQUINARIAS MOLECULARES DE CONTROL DEL METABOLISMO DEL ARN

R.M. Luque Huertas<sup>1</sup>, M.E. G-García<sup>1</sup>, J. H-Hernández<sup>1</sup>, I. Gil-Duque<sup>1</sup>, Á. Flores-Martínez<sup>1</sup>, M. Ortega-Bellido<sup>1</sup>, D.A. Cano<sup>2</sup>, A. Soto-Moreno<sup>2</sup>, M.Á. Gálvez Moreno<sup>3</sup> y A.C. Fuentes Fayos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Córdoba/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Los craneofaringiomas (CP) son tumores generalmente benignos que pueden asociarse a síntomas neuro-psiquiátricos, visuales y endocrinos graves debido a su localización. 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 endocrinas/tumorales. Así, el objetivo de este estudio fue determinar la relevancia fisiopatológica de 2 de las maquinarias claves que controlan la expresión génica, el *Nonsense-Mediated Decay* (NMD) y el ARN-exosoma, en CP. Para ello, se analizó inicialmente la expresión génica de los componentes de ambas maquinarias por microfluídica (tecnología qPCR) en muestras de CPs (n = 7) y en hipófisis normales (HNS, n = 10), y posteriormente se emplearon diferentes análisis bioinformáticos usando diferentes cohortes humanas y una aproximación *in vitro* en células de CP. Observamos que los niveles de expresión de ambas maquinarias se encuentran desregulados en CP vs. HNS, destacando SEC13 y PABPC1 (NMD) y EXOSC5 (ARN-Exosoma) por su potencial fisiopatológico. Además, ensayos de enriquecimiento funcional revelaron la asociación de estos factores con rutas clásicas de CP como son el ciclo celular o la ruta Wnt/ $\beta$ -catenina. Asimismo, PABPC1 se observó sobreexpresado en los fenotipos más senescentes. Por último, la inhibición farmacológica del NMD (con NMDi), pero no del ARN-exosoma (con isoginkgetina), redujo la proliferación de células primarias de CP. En conclusión, existe una clara desregulación de ambas maquinarias en CP, destacando SEC13, PABPC1 y EXOSC5 como potenciales biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y/o como dianas terapéuticas en CP.

Financiación: FSEEN, Junta de Andalucía (PEER-0048-2020, RPS 24665), MICINN (FPU21/00857, FPU20/03954).

### 4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MAQUINARIAS ENCARGADAS DEL METABOLISMO DEL ARN (NONSENSE-MEDIATED DECAY Y ARN-EXOSOMA) EN TUMORES HIPOFISARIOS

M.E. García García<sup>1</sup>, Á. Flores-Martínez<sup>2</sup>, A.S. de la Rosa-Herencia<sup>2</sup>, M. Ortega-Bellido<sup>2</sup>, I. Gil-Duque<sup>2</sup>, J. Hernández-Hernández<sup>2</sup>, A. Soto-Moreno<sup>3</sup>, M.Á. Gálvez-Moreno<sup>4</sup>, A.C. Fuentes-Fayos<sup>2</sup> y R. Luque<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Córdoba/IMIBIC, Córdoba. <sup>2</sup>Universidad de Córdoba/Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC, Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío/IBIS, Sevilla. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía /IMIBIC, Córdoba.

Los tumores hipofisarios (TH) constituyen más del 15% de los tumores intracraneales y están asociados a un gran número de comorbilidades endocrinas. Actualmente, la mayoría de TH no cuentan con biomarcadores efectivos debido a la gran heterogeneidad molecular que confiere resistencia terapéutica (ej. a análogos de somatostatina-SSAs). En este sentido, la desregulación de las maquinarias encargadas de la regulación del ARNm ha demostrado ser una de las causas de la heterogeneidad de muchos tipos de tumores. Por ello, nuestro objetivo ha sido caracterizar clínica, molecular, y funcionalmente las maquinarias del *Nonsense-Mediated Decay* (NMD) y ARN-Exosoma en TH. Para ello: i) se cuantificó la expresión de los componentes del NMD y del ARN-Exosoma en tumores secretores de GH (n = 73), no funcionantes (n = 50) vs. 10 hipófisis control, y; ii) se realizaron aproximaciones bioinformáticas y ensayos funcionales *in vitro* con modelos celulares hipofisarios. Nuestros resultados mostraron que los factores NCBP1 (NMD) y EXOSC5 (ARN-Exosoma) se encontraban sobreexpresados en TH con gran discriminación con tejido normal. Además, análisis de enriquecimiento revelaron que las muestras con mayor expresión de estos factores se enriquecían en genes asociados a procesos oncogénicos (ciclo celular, actividad de MYC, etc.). Además, el silenciamiento de estos factores en modelos celulares de TH redujo diversos parámetros de agresividad (proliferación, formación de tumorosferas, etc.). Finalmente, la inhibición del NMD redujo también las características tumorales y produjo una sensibilización a SSAs. Por tanto, las maquinarias moleculares NMD y ARN-Exosoma son útiles como fuente de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas para mejorar el manejo clínico de los TH.

Financiación: FSEEN, Junta de Andalucía (P20\_00442, RPS 24665), MICIIN (FPU21/00857, FPU20/03954).

### 5. INFLUENCIA DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE TRASTORNOS AUTOINMUNES Y DIGESTIVOS EN PACIENTES AFECTADOS CON HIPOFOSFATASIA

C. García Fontana<sup>1</sup>, F. Andújar-Vera<sup>2</sup>, A. Rodríguez-Nogales<sup>3</sup>, J. García-García<sup>4</sup>, L. Martínez-Heredia<sup>5</sup>, J. Gálvez-Peralta<sup>3</sup>, M. Muñoz-Torres<sup>6</sup> y B. García-Fontana<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. <sup>2</sup>Plataforma de Bioinformática, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Granada. <sup>4</sup>Unidad de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. <sup>5</sup>CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>6</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad genética rara causada por una o más mutaciones en el gen que codifica para la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP) que da lugar a una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP). Aunque la sintomatología principal se produce a nivel óseo, existen evidencias científicas que apuntan a la existencia de otros mecanismos moleculares que podrían estar asociados a manifestaciones clínicas que actualmente no se consideran específicas de la HPP como son las alteraciones digestivas y del sistema inmune. Así, en un estudio reciente de nuestro grupo, identificamos un alto porcentaje de pacientes diagnosticados con HPP, que presentaban este tipo de patologías (42%). TNSALP se expresa en el intestino y juega un papel protector en la mucosa intestinal, por lo que su actividad deficiente podría conducir a una alteración de la microbiota y la permeabilidad intestinal dando lugar a una disbiosis que podría relacionarse con los trastornos digestivos y autoinmunes tan prevalentes en la población con HPP. En este

contexto, se ha realizado una caracterización de la microbiota intestinal a partir de muestras fecales de pacientes con HPP (N = 30) frente a sujetos sanos emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal (N = 30), mediante secuenciación metagenómica del ADN de muestras fecales (Illumina Inc., EE. UU.). Nuestros resultados muestran un claro patrón diferencial en el microbioma intestinal entre los grupos de estudio. Además, observamos la desaparición de especies bacterianas específicas en el grupo HPP así como la presencia de especies exclusivas en este grupo. Estos resultados abren la puerta al diseño de probióticos específicos como estrategia terapéutica para prevenir el desarrollo de trastornos digestivos/autoinmunes en pacientes con HPP así como al desarrollo de nuevos biomarcadores que predigan el fenotipo de la enfermedad con el fin de establecer medidas terapéuticas y preventivas tempranas.

## 6. NEW EPIGENETIC BIOMARKERS AND MOLECULAR SIGNIFICANCE IN COLORECTAL CANCER AND OBESITY

M. Macías González<sup>1</sup>, J. Pilo<sup>2</sup>, M.T. Dawid de Vera<sup>2</sup>, A. Rego<sup>2</sup>, L.A. García Flores<sup>2</sup>, A.B. Crujeiras<sup>3</sup> and H. Boughanem<sup>4</sup>

<sup>1</sup>BIMA-Plataforma BIONAND, Málaga. <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, Málaga, Institute of Biomedical Research in Malaga-Bionand Platform, University of Málaga. <sup>3</sup>Epigenomics in Endocrinology and Nutrition Group, Epigenomics Unit, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Lipids and Atherosclerosis Unit, Maimonides Institute for Biomedical Research in Córdoba, Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba.

**Introduction:** This study hypothesized that investigating the promoter methylation of SFRP2 gene in various biological samples from patients with CRC could offer novel biomarker utility.

**Methods:** The study examined SFRP2 gene expression and methylation in both healthy individuals and CRC patients with and without obesity. We assessed the comprehensive biomarker description value of SFRP2 in CRC, validated SFRP2 expression and methylation in diverse biological tissues, and evaluated its potential role as a biomarker in CRC. Furthermore, we investigated the effects of rhSFRP2 on cell proliferation, migration, and the expression of key genes associated with carcinogenesis and the Wnt pathway.

**Results:** SFRP2 promoter methylation in whole blood significantly predicted cancer stage, lymph node invasion, and cancer recurrence in CRC patients ( $p < 0.05$ ). The global SFRP2 gene was found to be hypomethylated in CRC ( $p < 0.001$ ), and these results were validated in the TCGA-COAD and TCGA-READ cohorts. Promoter SFRP2 DNA methylation was responsive to chemotherapy, with treated CRC patients exhibiting lower SFRP2 methylation compared to untreated CRC patients ( $p < 0.001$ ). Low promoter SFRP2 methylation in untreated patients was linked to poor overall survival ( $p < 0.05$ ). In a functional analysis of a cell system, rhSFRP2 treatment in HCT116 cells restrained cell proliferation and migration, and led to the down-regulation of the AXIN2 gene, which is implicated in the Wnt signaling pathway.

**Conclusion:** These findings establish SFRP2 as a prospective gene in CRC, with potential utility in clinical settings, and provide molecular insights into its involvement in colorectal carcinogenesis, offering novel therapeutic approaches for CRC.

Funding: Grants from ISCIII (PI18/01399, PI21/00633). HB and LA by Sara Borrell postdoctoral contract (CD22/00053 and CD21/000131 respectively). M.M.G. by Nicolas Monardes Programme from the "Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía", Spain (RC-0001-2018).

## 7. LA INGESTA DIETÉTICA DE FITATO REDUCE EL ESTRÉS OXIDATIVO HEPÁTICO CAUSADO POR UNA DIETA RICA EN HIERRO EN UN MODELO ANIMAL

A. Pujol Calafat<sup>1</sup>, M.I. Tamayo<sup>1</sup>, P. Sanchis<sup>2</sup>, A. Speranskaya<sup>1</sup>, P. Calvo<sup>2</sup>, F. Julià<sup>2</sup>, S. Godoy<sup>2</sup>, M. Ferrer<sup>2</sup>, F. Grases<sup>2</sup> y L. Masmiquel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Vasculares y Metabólicas, Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares, Palma de Mallorca. <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal, Universidad de las Islas Baleares, Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Introducción:** El exceso y/o la disrupción de la homeostasis del hierro se asocia a varias patologías neurodegenerativas, metabólicas y al envejecimiento. El exceso de hierro provoca un aumento del estrés oxidativo a través de la química de Fenton. El fitato (myoinositol hexafosfato, IP6) es un compuesto natural presente en las semillas (p.e., cereales, legumbres, y nueces) que ha demostrado tener una alta afinidad hacia los cationes de hierro. Nuestra hipótesis es que la ingesta dietética de fitato reduce el estrés oxidativo provocado por una dieta rica en hierro.

**Métodos:** 40 ratas macho Wistar durante 18 meses fueron divididas en 4 grupos según la ingesta dietética. El grupo 1-control ingería dieta EF AIN93G, el grupo 2-Phy ingería dieta EF AIN93G pero enriquecida con 10 g/kg de fitina (fitato calcic magnésico), el grupo 3-Fe ingería dieta EF AIN93G con 240 mg/kg de hierro y el grupo 4-Fe+Phy ingería dieta EF AIN93G enriquecida 240 mg/kg de hierro y con 10 g/kg de fitina. Mediante espectrofotometría se analiza la actividad enzimática de la catalasa (CAT) y del superóxido dismutasa (SOD) del tejido hepático de las ratas.

**Resultados:** La actividad enzimática de la CAT fue superior, sin alcanzar significación estadística, en el grupo 3-Fe respecto a los otros grupos ( $68 \pm 6$  vs.  $49 \pm 7$ ,  $50 \pm 8$  y  $52 \pm 9$  kat CAT/mg tejido). El grupo 4-Fe+Phy consiguió reducir la actividad enzimática de CAT ( $52 \pm 9$  kat CAT/mg tejido) a pesar de no alcanzar significación estadística. Sin embargo, la actividad enzimática de la SOD fue significativamente superior en el grupo 3-Fe respecto a los otros grupos ( $255 \pm 6$  vs.  $234 \pm 7$ ,  $254 \pm 6$  y  $235 \pm 9$  nkat SOD/mg tejido). El grupo 4-Fe+Phy consiguió reducir significativamente la actividad enzimática de SOD ( $235 \pm 9$  nkat SOD/mg tejido).

**Conclusiones:** El consumo dietético de fitatos en el contexto de una dieta rica en hierro tendría un efecto protector hepático reduciendo el estrés oxidativo evidenciado por una reducción de la actividad enzimática de la SOD.

## 8. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS TRAS EL EMPLEO DE INMUNOTERAPIA CON NIVOLUMAB

P. Villalba Armario, M. Carpio Salmerón, I. Martín Pérez, A. Flores Paños, A. Ríos Vergara, M. Álvarez Martín, L. Marín Martínez, G. Kyriakos y E. Hernández Alonso

Endocrinología, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introducción:** Los inhibidores de puntos de control inmunitarios como el nivolumab, anti-PD-1, son una modalidad de tratamiento anticanceroso eficaz, pero en los últimos años han sido evidentes los efectos adversos endocrinológicos que se pueden presentar. Estos efectos adversos pueden estar relacionados con diferentes

sistemas endocrinos. El objetivo es conocer los efectos adversos endocrinológicos más frecuentes que pueden aparecer tras el tratamiento con nivolumab en un grupo de pacientes de nuestro hospital.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes tratados con nivolumab entre los años 2018-2020 en el Hospital Santa Lucía. Se incluyeron 45 pacientes, mujeres y hombres, y se recogieron datos como la edad, el sexo, el tipo de tumor primario, los ciclos de nivolumab recibidos y la alteración endocrinológica más frecuentemente asociada. El análisis estadístico del estudio se realizó con el programa IBM SPSS 26.0.

**Resultados:** De los 45 pacientes estudiados, si bien la ausencia de alteración hormonal era lo más frecuente, la alteración más encontrada fue el hipotiroidismo central, seguida de la diabetes mellitus tipo 1. No se objetivó relación estadísticamente significativa entre los ciclos recibidos y la alteración hormonal. En muchos de los pacientes no se pudo evaluar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal por falta de datos analíticos (cortisol, ACTH...). Todos los pacientes estudiados fallecieron.

**Conclusiones:** Las alteraciones hormonales tras el tratamiento con nivolumab son frecuentes y requieren de una vigilancia activa. El tratamiento con nivolumab tiene mayor riesgo de disfunción tiroidea primaria y diabetes. Los mecanismos subyacentes y su relevancia aún no se conocen en profundidad. La monitorización clínica y bioquímica antes de cada ciclo, seguido de una monitorización regular los siguientes meses y posteriormente si existe sintomatología, es necesaria para poder mejorar la atención en este tipo de pacientes.

## 9. EXPOSICIÓN A UNA MEZCLA DE ESPECIES DE ARSÉNICO E INDICADORES DE CRECIMIENTO EN NIÑOS/AS DE 6 A 12 AÑOS PARTICIPANTES EN LA ENCUESTA NHANES DE 2007-2020

M. García Villarino<sup>1</sup>, R. Fernández Iglesias<sup>2</sup>, A.V. García<sup>3</sup>, E. Villa Fernández<sup>3</sup>, L. Fernández-Arce<sup>2</sup>, I. Riaño Galán<sup>4</sup>, C. Lambert<sup>3</sup>, E. Delgado<sup>5</sup>, A. Fernández Somoano<sup>2</sup> y A.J. Signes Pastor<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Oviedo e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>6</sup>Unidad de Epidemiología de la Nutrición, Universidad Miguel Hernández, Alicante.

**Introducción:** Las exposiciones ambientales juegan un papel vital en la salud de los individuos, particularmente en los niños. Este estudio analiza cómo los efectos combinados del arsénico y sus metabolitos pueden impactar los indicadores de crecimiento de niños de 6 a 12 años.

**Métodos:** Se midieron los niveles de especies de arsénico en la orina durante la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES). Se utilizaron modelos de regresión lineal ajustados por covariables. También se emplearon técnicas de aprendizaje automático como el Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) y el Weighted Quantile Sum Regression (WQSR) para identificar compuestos potencialmente tóxicos y caracterizar las asociaciones no lineales, interacciones y el efecto general de la mezcla.

**Resultados:** En la regresión lineal (RL), el DMA y  $\Sigma$ As se asociaron inversamente con la circunferencia del brazo. El DMA se asoció inversamente con la altura. El MMA se asoció inversamente con el

IMC, la circunferencia de la cintura y el peso. La RL estratificada por sexo reportó resultados similares, pero con un grado menor de asociación. Los análisis de BKMR mostraron fuertes asociaciones lineales negativas del MMA con una reducción en la circunferencia del brazo y el IMC cuando las concentraciones de otros metales eran bajas. El AsIII se asoció con una reducción en la circunferencia del brazo y el IMC. En contraste, las concentraciones de iAs se asociaron con un aumento en la circunferencia del brazo y el IMC. Además, el  $\Sigma$ As en la orina se asoció positivamente con el IMC y la circunferencia del brazo en los percentiles más bajos de la mezcla. Los análisis de WQSR confirmaron los hallazgos de los análisis de regresión lineal y BKMR.

**Conclusiones:** La exposición posnatal a una mezcla de especies de arsénico se asoció negativamente con los indicadores de crecimiento en los niños/as y proporcionó evidencia de los efectos adversos del arsénico en el crecimiento y desarrollo de la población infantil.

## 10. EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIARNs EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1. INFLUENCIA DE LA EDAD, DIAGNÓSTICO, COMPOSICIÓN CORPORAL Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

A.V. García Gómez<sup>1</sup>, E. Villa-Fernández<sup>1</sup>, M. García Villarino<sup>2</sup>, A. Cobo Irusta<sup>1</sup>, C. Lozano Aida<sup>3</sup>, E. Delgado Álvarez<sup>3</sup>, E. Menéndez Torre<sup>3</sup>, J. Ares Blanco<sup>3</sup>, C. Lambert<sup>1</sup> y P. Pujante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo Endo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada principalmente por la destrucción de las células b pancreáticas, causando deficiencias en la producción de insulina. El desarrollo de DM1 se atribuye a una combinación de factores inmunológicos, metabólicos y epigenéticos. El objetivo de este estudio es analizar el perfil de expresión de los miARNs circulantes en pacientes con DM1 con el fin de establecer diferencias en base al momento de diagnóstico, en edad adulta (DA) o pediátrica (DP).

**Métodos:** Para llevar a cabo este estudio se recogió plasma de personas con DM1 (30 DA > 14 años y 30 DP < 14 años), además de 25 controles. Mediante secuenciación por NGS se seleccionaron los miARNs que se expresaban diferencialmente entre los grupos. Estos resultados fueron validados mediante RT-qPCR y analizados estadísticamente, junto con los datos demográficos.

**Resultados:** Tras el análisis de la expresión diferencial de 7 miARNs circulantes en el plasma, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión del hsa-miR-340-5p ( $p = 0,039$ ) y el hsa-miR-200a-3p ( $p = 0,016$ ) en el grupo de DM1 en comparación con los controles. Por otro lado, cuando se estratifica por edad de diagnóstico solo se encuentran diferencias en el hsa-miR-200a-3p en el grupo DP vs. Control ( $p = 0,011$ ). Además, se establecieron las correlaciones entre la expresión de los miARNs y los parámetros bioquímicos y antropométricos, observándose una correlación positiva entre la expresión del hsa-miR-224-5p y el HDL ( $p < 0,001$ ) y del hsa-miR-200a-3p con la HbA1c ( $p < 0,01$ ). Por otra parte, se observan correlaciones negativas del hsa-miR-224-5p y el hsa-miR-200b-3p con el peso ( $p < 0,05$ ) y del hsa-miR-340-5p con el porcentaje de grasa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Se observa una expresión diferencial de los miARNs estudiados en la cohorte, relacionándose con parámetros bioquímicos y antropométricos. Son necesarios futuros estudios para determinar su relación con otras comorbilidades.

## 11. REGULACIÓN DE LOS NIVELES Y LA ACTIVIDAD DE SIRT1 EN EL CÁNCER DE COLON

J.M. García Martínez<sup>1</sup>, N. Regueira Acebedo<sup>1</sup>, A. Morente Carrasco<sup>1</sup>, A. Chocarro Calvo<sup>1</sup>, J. Martínez-Useros<sup>2</sup>, M.J. Fernández-Aceñero<sup>3</sup>, M.C. Fiuza Marco<sup>4</sup>, M.J. Larriba Muñoz<sup>5</sup>, A. Muñoz Terol<sup>5</sup> y C. García-Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón. <sup>2</sup>Área de Fisiología, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Unidad de Oncología Traslacional, Instituto OncoSalud, Instituto de Investigación Sanitaria de la Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. <sup>5</sup>Departamento de la Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM, Madrid.

**Introducción:** En cáncer colorrectal (CCR) el papel de la desacetilasa SIRT1 es controvertido al ser considerada como supresor o promotor tumoral. Altos niveles de SIRT1 se proponen como marcador de mal pronóstico, pero es necesario destacar que su nivel proteico no siempre refleja su actividad, y tal vez en algunos tumores podrían aumentar los niveles de SIRT1 para contrarrestar su inactivación. Nuestro grupo demostró que la hiperglucemia diabética potencia la señalización tumoral por Wnt/ $\beta$ catenina en CCR causando desequilibrios epigenéticos en marcas de acetilación y que la vitamina D (Vit D) induce la actividad de SIRT1. Considerando que (i) la deficiencia en Vit D (DVD) se asocia epidemiológicamente con desarrollar CCR, (ii) se prevé un aumento de incidencia del CCR, 3<sup>er</sup> cáncer más común en el mundo, de 60% para 2030 y (iii) se desconocen los mecanismos que relacionan DVD y CCR, en este trabajo exploramos el potencial antitumoral de la regulación de la actividad de SIRT1 para revertir la señalización tumoral por Wnt/ $\beta$ catenina. Hipotetizamos que la regulación de la actividad SIRT1 en CCR que no responden a Vit D, revierte la señalización tumoral como haría la Vit D y por tanto tiene valor terapéutico.

**Objetivos:** Identificar los mecanismos moleculares que asocien actividad de SIRT1 con DVD y CCR.

**Métodos:** Análisis de niveles de expresión génica y proteicos de muestras de CCR humano y en modelos de cultivo con activadores o inhibidores de SIRT1 en condiciones de señalización tumoral por Wnt activada, mediante *western-blot*s, inmunoprecipitación de proteínas, inmunohistoquímica, microscopía confocal y Qpcr.

**Resultados:** En *microarrays* de tejido tumoral los niveles de SIRT1 presentan gran variabilidad mientras que su actividad está disminuida. *In vitro*, la activación de SIRT1 antagoniza la vía Wnt/ $\beta$ catenina (reduce  $\beta$ catenina nuclear) mientras que su inhibición la imita.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren un beneficio terapéutico por activadores de SIRT1 en pacientes no respondedores a Vit D, y desvelan una nueva conexión molecular entre diabetes y CCR representado por DVD.

## 12. DISRUPCIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA POR NANOPLÁSTICOS (NP) DEPENDIENTE DE SU TAMAÑO Y BIOCINÉTICA DE ENTRADA EN CÉLULAS TIROIDEAS

P. Iglesias Hernández<sup>1</sup>, M. Torres Ruiz<sup>2</sup>, M. Muñoz Palencia<sup>2</sup>, A. Cañas Portilla<sup>2</sup> y A. de la Vieja<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tumores Endocrinos, Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas y Unidad de Toxicología Ambiental, Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>2</sup>Unidad de Toxicología Ambiental, Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto

de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>3</sup>Unidad de Tumores Endocrinos, Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

La producción mundial de plástico se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. En el medio ambiente, sufren procesos de degradación dando lugar a microplásticos (MP) y nanoplásticos (NP). Su presencia en la naturaleza de forma ubicua es una preocupación creciente para el medio ambiente y la salud humana. Debido a su reducido tamaño, los NP se pueden acumular en diversos tejidos, afectándoles adversamente, causando trastornos en el metabolismo, desarrollo y fertilidad. Asimismo, trabajos previos del grupo realizados en embriones de pez cebrá sugieren una posible disrupción endocrina relacionada con la exposición a NP, aunque los mecanismos de acción aún no se han descrito en profundidad. Por ello, el objetivo de este trabajo fue analizar posibles alteraciones a nivel celular y molecular causadas por los NP, centrados en efectos de disrupción endocrina y biocinética en modelos de células tiroideas. Con ese fin, se emplearon nanoplásticos de poliestireno (PSNP) de 30 y 300 nm. El estudio de biocinética se realizó usando el Sistema Incucyte SX5 para el seguimiento de las líneas celulares junto con NP marcados con un fluorocromo. Y los análisis génicos se llevaron a cabo mediante técnicas de qRT-PCR. Los resultados muestran una incorporación rápida de los NP al interior de las células de una manera dosis y tamaño-dependiente y cuya eliminación está condicionada por el tiempo de exposición de las células a dichos contaminantes. Además, se pudo observar afectación en la expresión de genes relacionados con el eje tiroideo, como tiroglobulina (Tg) o NIS (Slc5a5), que dependió de la concentración y tamaño de NP. En conjunto, estos resultados proporcionan evidencias de un posible mecanismo de acción de los NP como disruptores endocrinos/tiroideos y resaltan la urgente necesidad de más investigaciones sobre los posibles efectos en salud humana.

Financiado: MCIN PID2021-1259480B-I00/AEI/10.13039/501100011033.

## 13. SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD A GH. A PROPÓSITO DE UN CASO

I. García Gómez y Á. Vidal Suárez

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un varón de 19 años que es remitido a nuestra consulta por talla baja no estudiada previamente. No antecedentes familiares de talla baja. Como antecedentes personales, a destacar parto pretérmino a los 7 meses, sin ser pequeño para la edad gestacional. Por lo demás, se trata de un chico aparentemente sano y asintomático. A la exploración, talla de 152,5 cm (-3,9 DE) y genitales de aspecto normal. Ante estos hallazgos se decide solicitar edad ósea y analítica de sangre con perfil hormonal. La edad ósea está en torno a 18 años y en el perfil hormonal no aparecen alteraciones en eje tiroideo o gonadal, pero sí muestra una IGF1 muy reducida de 39 ng/ml (-4,44 DE). Con la sospecha de un déficit de GH, se solicita una hipoglucemia insulínica, donde la GH presenta un pico de 11 ng/ml, descartándose su déficit. Bajo la sospecha de un déficit primario de IGF1, se decide solicitar un estudio genético para síndromes de insensibilidad a GH, que concluye en el diagnóstico de un déficit de subunidades ácido-lábil (ALS) con herencia de heterocigoto compuesto.

**Discusión:** El déficit de ALS es una enfermedad rara, de herencia recesiva, que forma parte de los síndromes de insensibilidad a GH. La IGF1 se encuentra en sangre mayoritariamente unida a proteínas transportadoras, siendo las más importantes IGFBP3 y la ALS. Esta unión a proteínas permite alargar su vida media durante horas, en lugar de minutos como en su forma libre. En el déficit de ALS, la IGF1 circula solo de forma libre o unida exclusivamente a IGFBP3, lo que tiene como consecuencia una reducción franca de su vida media y un aclaramiento rápido de los niveles circulantes, conllevando al déficit grave de IGF1. Clínicamente, se presenta como retraso moderado del creci-

miento, ya que la acción paracrina y autocrina de la IGF-1 se encuentran conservadas, no siendo tan severo el déficit de IGF-1.

#### 14. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PROLACTINOMAS EN RATONES DEFICIENTES EN EL GEN *PTEN*

D. Cano González<sup>1</sup>, Á. Flores-Martínez<sup>1</sup>, A. Barroso Romero<sup>1</sup>, V. Ramos Herrero<sup>1</sup>, E. Venegas Moreno<sup>1</sup>, E. Dios Fuentes<sup>1</sup>, R. Luque<sup>2</sup> y A. Soto Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición CIBEROBn.

**Introducción:** Previamente hemos demostrado que la inactivación del gen *Pten* (y la consecuente activación de la ruta PI3K/AKT) en hipófisis de ratones resulta en la formación de prolactinomas a partir de los 12 meses de edad, pero solo en hembras. En este estudio hemos caracterizado molecularmente estos prolactinomas para determinar las diferencias entre ratones machos y hembras.

**Métodos:** Se analizaron las hipófisis de ratones deficientes en *Pten* a los 1, 6 y 12 meses de edad mediante técnicas de histología, inmunohistoquímica y biología molecular. También evaluamos la acumulación de *PTEN* y la versión fosforilada de *AKT* en una colección de tumores hipofisarios humanos.

**Resultados:** Las hipófisis de ratones hembras deficientes en *Pten* muestran una alteración de las fibras de reticulina, lo que confirma su carácter tumoral. Los prolactinomas muestran una disminución en los niveles de proteína N-cadherina, aunque no de E-cadherina y beta canteína. Los prolactinomas presentan una baja densidad de vascularización. Estudios *in vitro* demuestran que los prolactinomas son sensibles a cabergolina. Observamos un aumento de proliferación de las células de prolactina (no de otros tipos hipofisarios) pero solo en ratones hembras. Este aumento se observa incluso en edades previas a la formación de tumores, lo cual parece deberse a un aumento en los niveles del inhibidor de ciclo celular p21. El análisis de varias rutas de señalización ha revelado que es necesario una pérdida de actividad de la vía ERK para el desarrollo de tumores en ratones deficientes en *Pten*. Los niveles de *PTEN* y pAKT en tumores hipofisarios humanos muestra una gran variabilidad, pero en prolactinomas no se observa acumulación de *PTEN*.

**Conclusiones:** La formación de prolactinomas en ratones hembras se debe a un aumento de los niveles de p21 y una disminución de la actividad de la ruta ERK. La evaluación de los niveles de *PTEN* y pAKT en distintos tumores hipofisarios revela una gran variabilidad.

#### 15. MICROSCOPIA 3D EN NEOPLASIA BENIGNA Y CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES. ESTANDARIZACIÓN DE LOS MARCADORES CK19 Y EL TRANSPORTADOR DE YODURO NIS (SLC5A5)

J.A. Graça Fonseca<sup>1</sup>, M.Á. Chenlo Miranda<sup>2</sup>, M.C. Suárez-Fariña<sup>3</sup>, S. Pérez-Romero<sup>3</sup>, M.N. Blanco Freire<sup>4</sup>, J.M. Cameselle Teijeiro<sup>5</sup>, M.C. Villamarín Álvarez<sup>6</sup>, A. Vieites<sup>7</sup> y L. Muñiz<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas. <sup>2</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela. Grupo de Neoplasia y Diferenciación Endocrina. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. <sup>3</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela. Grupo de Neoplasia y Diferenciación

Endocrina. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. <sup>4</sup>Servicios de Cirugía y Patología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela. <sup>5</sup>Patología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. <sup>6</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela. Grupo de Neoplasia y Diferenciación Endocrina. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. <sup>7</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela. Grupo de Neoplasia y Diferenciación Endocrina. <sup>8</sup>Aplicaciones de Image, Miltenyi Biotech.

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides (PTC) se trata con cirugía, y Yoduro radioactivo (RAI). El yoduro entra en el epitelio folicular a través del transportador basal NIS (SLC5A5). La resistencia a RAI es debida bien a depleción, bien a deslocalización de NIS. Varios ensayos clínicos intentan la recuperación de la respuesta a RAI, genéricamente llamado rediferenciación. La microscopía 3D conserva la estructura morfológica del tejido, inalterada por manipulación al seccionar. La clarificación de los órganos hasta completa transparencia es fundamental para el paso de los láseres a través del órgano sin distorsiones. Sin embargo, presenta grandes dificultades en la tiroides debido a su gran vascularización y la organización del epitelio en folículos que contienen coloide, una densa matriz extracelular con tiroglobulina. Muchos epítomos de anticuerpos validados para parafina, no se conservan en microscopía 3D.

**Objetivos:** Estudiar PTC y neoplasia folicular nodular (TFND) mediante microscopía 3D, estandarizando marcadores claves: citoqueratina total (CK), CD31, citoqueratina 19 (CK19) y NIS.

**Métodos:** Las muestras se obtienen de la colección TIROCHUS, de excedentes de cirugía. Primero se estandarizó el protocolo general en tiroides de ratón. Después se adaptó cada etapa a la muestra más densa y compleja de tiroides humano. El proceso completo estandarizado precisa de 45 días. Se validaron tres anticuerpos REA Affinity (Miltenyi) y un anticuerpo para NIS. El proceso culmina en tecnología Lightsheet (Miltenyi), seguido de Imaris, y Confocal (Leica).

**Resultados:** La CK es homogénea en tiroides. CK19 se concentra en el área de invasión del PTC, y es negativa en TFND. Por el contrario, NIS es abundante en TFND y presenta marcaje reducido en PTC, con una distribución irregular.

**Conclusiones:** La microscopía 3D de tejido tiroideo puede contribuir a la investigación en los ensayos de rediferenciación.

Financiado por Agencia Estatal de Investigación AEI-PID2022-1401490B-I00.

#### 16. OPTIMIZACIÓN DE UN ENSAYO NO RADIOACTIVO DE CAPTACIÓN DE YODURO EN LA LÍNEA CELULAR HEK293 Y EN EPITELIO FOLICULAR DE TIROIDES HUMANO

J. Tubío Vitorro<sup>1</sup>, M.C. Suárez Fariña<sup>2</sup>, M.Á. Chenlo Miranda<sup>2</sup>, S. Pérez Romero<sup>2</sup>, M.N. Blanco Freire<sup>3</sup>, C. Spitzweg<sup>4</sup>, J. Köhrle<sup>5</sup>, L. Fugazzola<sup>6</sup>, J.M. Cameselle Teijeiro<sup>7</sup> y M.C. Álvarez Villamarín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CIMUS POL5 Neoplasia y Diferenciación Endocrina. <sup>2</sup>Neoplasia y Diferenciación Endocrina, Centro de Investigación en Medicina Molecular, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine IV, University Hospital, LMU Munich, Munich, Alemania. <sup>5</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Institut für Experimentelle Endokrinologie, Berlin, Alemania. <sup>6</sup>Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milán, Italia. <sup>7</sup>Departamento de Patología, Servicio Gallego de Salud-SER GAS, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela.

**Introducción:** El epitelio folicular de tiroides concentra el yoduro de la sangre gracias a dos transportadores: uno de polo basal NIS (SLC5A5) y otro de polo apical Pendrin (PDS, SLC26A4). Hasta ahora, los estudios funcionales de variantes genéticas de NIS y PDS se hacían mediante transporte celular de yoduro radioactivo I131, lo que genera dificultades técnicas y desechos.

**Objetivos:** Estandarizar un nuevo método no radiactivo basándonos en la reacción Sandell-Kolthoff (Waltz 2010). Utilizamos células no tiroideas HEK293 a las que transfectamos NIS, PDS o ambos; y células de tiroides humano de la colección TIROCHUS, T-NT2, y las mismas células con la expresión de PDS eliminada mediante Crispr-Cas9, clon 10 y clon 17.

**Métodos:** El protocolo de captación de yoduro no radiactivo fue cuidadosamente estandarizado en tiempo, concentraciones de iones, tiempo y los dos tipos de ensayo: Contenido (Uptake) y Salida (Efflux). Se han validado anticuerpos para NIS y PDS.

**Resultados:** Primero estandarizamos la expresión de NIS y PDS en HEK293 tras su transfección. Puntos clave fueron la extracción de membrana, condiciones del *western blot* y solo se pudo validar un anticuerpo por proteína. A continuación, estandarizamos la curva estándar de concentraciones de yoduro en el ensayo no radiactivo, y su ajuste lineal entre 5-60 pmol yoduro. Siguiendo paso fue el ajuste iónico en HEK293 para el ensayo Uptake para NIS y su inhibición con perclorato; y el Uptake para PDS y su inhibición con NFA. El Uptake en NIS+PDS fue significativamente menor que en NIS. El Efflux fue ajustado a la Vmax. Los ensayos se aplicaron entonces a células tiroideas. Los clones sin PDS Clon10, y Clon17 tuvieron un Uptake significativamente mayor, y menor Efflux. Variantes genéticas de PDS fueron comparadas en estos ensayos.

**Conclusiones:** Tenemos un ensayo robusto para estudiar la función, y las mutaciones de NIS y PDS encontradas en pacientes.

Financiación: Agencia Estatal de Investigación AEI-PID2022-140149OB-I00.

## 17. SÍNDROME CUSHING ECTÓPICO POR ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA

C. Figueredo Gallés<sup>1</sup>, K. Castillo<sup>1</sup>, G. Casals<sup>2</sup>, M. Rodrigo<sup>3</sup>, L. Ferrer<sup>4</sup>, A. Orois<sup>1</sup>, M. Mora<sup>1</sup> y F. Hanzu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico de Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínico de Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínico de Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico de Barcelona.

**Introducción:** El adenocarcinoma (ADK) prostático es el tumor más frecuente en el hombre, sin embargo, su diferenciación neuroendocrina es poco frecuente (10%) y se han reportado < 40 casos con síndrome de Cushing (SC) ectópico.

**Caso clínico:** Varón de 59 años con diagnóstico en julio/19 de ADK prostático estadio IV tratado con RDT y terapia deprivación androgénica (TDA). Pese 2 líneas de tratamiento adicionales en enero/24 presentó progresión local y a distancia (adenopáticas y óseas) sin elevación de PSA, ingresando para control del dolor oncológico. Durante la hospitalización se objetivó hipertensión, hiperglucemia e hipoK+ grave. La sospecha clínica de SC se confirmó con estudio hormonal: ACTH 309 pg/mL, cortisol plasmático 98 µg/dL, CLU 7.925 µg/24h (2.340 µg/24h espectrometría masas), cortisol plasmático tras 8 mg DXM 147 µg/dL. La RM hipofisiaria fue negativa. La biopsia prostática demostró tumor neuroendocrino (TNE) con inmunohistoquímica ACTH+. Se inició inhibidor de la esteroidogénesis (metirapona 250 mg/8h) y antagonista del receptor mineralocorticoide. Tras 4 semanas presentó descenso del cortisol plasmático hasta valor basal 36 µg/dL, mejoría del control tensional y norma-

lización del K+. Por intercurencia respiratoria que requirió corticoides sistémicos se optó por estrategia *block-replace* añadiendo prednisona 5mg. Pese lograr estabilidad durante 3 meses se objetivó de nuevo hipoK+ grave, aumentándose metirapona hasta 500 mg/8h. Desafortunadamente, presentó deterioro clínico progresivo iniciándose medidas paliativas.

**Discusión:** Presentamos el caso clínico y enfoque terapéutico de un ADK prostático que tras 5 años de evolución y 3 líneas de tratamiento muestra diferenciación a TNE secretor de ACTH y SC ectópico. Cabría sospechar el curso descrito ante progresión tumoral sin elevación de PSA en paciente que ha recibido con anterioridad TDA, pues en este escenario se ha descrito mayor incidencia de evolución mencionada (“TNE relacionado con el tratamiento”).

## 18. LA PÉRDIDA DE PESO Y LA CETOSIS NUTRICIONAL INDUCIDAS POR UNA VLCKD REVIERTEN LA METILACIÓN ABERRANTE DEL GEN ABCG1 EN LEUCOCITOS DE PERSONAS CON OBESIDAD

A.G. Izquierdo<sup>1</sup>, P.M. Lorenzo<sup>1</sup>, D. Primo<sup>2</sup>, I. Sajoux<sup>3</sup>, F.F. Casanueva<sup>4</sup>, D. de Luis<sup>2</sup> y A.B. Crujeiras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina y Departamento de Endocrinología e Investigación, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. <sup>3</sup>Departamento Médico Grupo Pronokal, Barcelona. <sup>4</sup>Grupo de Endocrinología Molecular y Celular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

**Introducción:** El gen *ABCG1* ha emergido como potencial biomarcador y nuevo objetivo terapéutico en el manejo de la obesidad. Su desregulación génica, sujeta a mecanismos epigenéticos, se relaciona con un mayor incremento de masa grasa y peso. Dado que hemos demostrado que los efectos beneficiosos de una terapia con dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) revierten el metiloma asociado a la obesidad, objetivamos evaluar si una VLCKD es capaz de modular la metilación del *ABCG1* en leucocitos de sangre humana.

**Métodos:** La metilación global del *ABCG1* se evaluó a partir de *microarrays* (Illumina) en pacientes con obesidad (n = 24) e individuos normopeso (n = 20) y en pacientes con obesidad (n = 10) siguiendo una VLCKD. Los datos se correlacionaron con parámetros antropométricos y se analizaron en una cohorte independiente mediante pirosecuenciación.

**Resultados:** Los niveles de metilación del *ABCG1* fueron mayores en pacientes con obesidad que en voluntarios normopeso. El sitio cg06500161 fue uno de más representativos (p < 0,0001), cuya metilación mostró una correlación positiva con el IMC (r = 0,91, p < 0,001). En pacientes con obesidad, los niveles de metilación de *ABCG1* disminuyeron significativamente tras la VLCKD, efecto que se observó desde el punto de máxima cetosis. La metilación del sitio cg06500161 fue posteriormente validada en una cohorte de individuos independiente.

**Conclusiones:** El incremento en la metilación del gen *ABCG1* en obesidad es capaz de revertirse después de una VLCKD, efecto que podría ser inducido por la cetosis nutricional de forma sinérgica con la pérdida de peso. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la metilación del *ABCG1* en la fisiopatología de las enfermedades metabólicas, postulándolo como diana terapéutica prometedora. Son necesarios más estudios para explorar el espectro completo de la regulación epigenética del gen *ABCG1*, de gran aplicabilidad en la medicina personalizada.

Financiación: ISCIII, cofinanciado por FEDER, y FIDIS.

## 19. NUEVOS MECANISMOS DE LA DISRUPCIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA POR BPA Y SUS ANÁLOGOS

A. de la Vieja<sup>1</sup>, P. Iglesias-Hernández<sup>1</sup>, J. Makiadi-Alvarado<sup>1</sup>, M. Garate-Etxeberria<sup>1</sup>, M. Muñoz-Palencia<sup>2</sup>, A. Cañas-Portilla<sup>2</sup> y M. Torres-Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tumores Endocrinos, Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>2</sup>Unidad de Toxicología Ambiental, Centro Nacional de Sanidad Ambiental, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

El bisfenol A (BPA; 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) es un químico sintético utilizado para la producción de plástico de policarbonato, resinas epoxi y papeles térmicos. Tiene una baja toxicidad aguda, pero se ha asociado con varios efectos adversos tras su ingesta a largo plazo en estudios con animales. En 2016, el BPA fue clasificado como tóxico para la reproducción, además de categorizarse como una Sustancia Altamente Preocupante en el marco de la Regulación REACH de Europa, basada en sus propiedades disruptoras endocrinas por la ECHA en 2017. En 2020 se prohibió su utilización. La restricción del uso de BPA llevó a las industrias a diseñar y producir bisfenoles con similitudes estructurales o funcionales al BPA que aún no están regulados. Actualmente, algunos de ellos son considerados como contaminantes emergentes ampliamente distribuidos en el medio ambiente. A pesar de los escasos datos de su potencial toxicidad, investigaciones recientes, sugieren que algunos de ellos podrían tener un potencial de disrupción endocrina mayor que BPA. Por ello, dentro del marco europeo de la Asociación para la Evaluación de Riesgos de Productos Químicos (PARC) se engloba el objetivo de este trabajo: analizar posibles alteraciones a nivel celular y molecular causadas por el tetra-bromo bisfenol A (TBBPA) en comparación al BPA. El estudio se centró en efectos de disrupción endocrina mediante técnicas de qRT-PCR y ensayos funcionales en NIS y MCT8, y su posible potencial cancerígeno en modelos de células tiroideas a través de ensayos de migración, proliferación e invasión. Los resultados mostraron una alteración en la expresión de genes relacionados con el eje tiroideo y en el transporte de hormonas tiroideas. Es por ello, que estos efectos sugieren que el TBBPA podría no ser una alternativa segura del BPA debido a su toxicidad en tiroides, así como resaltar la urgencia para desarrollar medidas restrictivas frente a los análogos del BPA.

Financiado: MCIN PID2021-125948OB-I00/AEI/10,13039/501100011033 y PARC.

## NEUROENDOCRINOLOGÍA

### 20. ESTUDIO VIDA REAL COMPARATIVA ENTRE DATOS POBLACIONALES EPIDEMIOLÓGICOS VS. TRATAMIENTOS REALES CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE: ¿DÓNDE ESTÁN LOS NIÑOS PEG?

L. Ibáñez Toda<sup>1</sup> e I. Díez López<sup>2</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de PEG de la SEEP

<sup>1</sup>Coordinación Grupo PEG de la SEEP. <sup>2</sup>Secretaría grupo PEG de la SEEP.

**Introducción:** Alrededor de un 5% de niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG; peso y/o longitud al nacer  $\leq$  -2DE) no realiza *catch up* de peso y/o talla a los 4 años. A pesar de que la indicación de tratamiento con hormona de crecimiento humana re-

combinante (GHRh) en PEG está aprobada en Europa (EMA) a partir de los 4 años, la mayor parte demoran su inicio o no llegan a recibir dicho tratamiento. Valoramos esta situación en los últimos 10 años en una población controlada. Hipótesis: existe un porcentaje significativo teórico de niños PEG sin *catch-up* posnatal que no son correctamente diagnosticados o derivados a Endocrino. Existe una diferencia significativa entre el número de casos PEG/año tratados vs. al número teórico de PEG que deberían estar en tratamiento con GHRh epidemiológicamente y demográficamente definidos. Existe una demora de casi 3 años de inicio de tratamiento según datos previos publicados. (AEP Grupo PEG), estudio epidemiológico español de PEG.

**Métodos:** Fuentes de datos públicas del Comité Asesor de GH-Osakidetza (Memoria actividades del 2013-2022) y bases de datos de somatometría al nacimiento del Comité de Cribado Neonatal-Departamento de Salud Pública-Consejería de Sanidad. Gobierno vasco (Memoria actividades del 2013-2022). Estudio de variables por sexo, edad gestacional, longitud y peso al nacimiento y datos de aprobaciones de Ghrh para PEG en ese periodo de tiempo.

**Conclusiones:** Es probable que haya un número significativo teórico de casos de niños nacidos PEG (> 75% de todos los supuestos) que habiendo cumplido los 4 años y no haber tenido *catch up* recuperador no tenga acceso al tratamiento de Ghrh; debido a que no son bien caracterizados o no llegan a las consultas de especialidad, quedando privados de un supuesto tratamiento beneficioso.

### 21. PSICOSIS COMO DEBUT CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Lacarta Benítez, W.V. González Sacoto, C. Moreno Gálvez, L. Olivar Gómez, A. Ros Anadón, P. Trincado Aznar y F. Los Fablos Callau

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** La enfermedad de Cushing (EC) es la causa más frecuente de Cushing endógeno. Hasta en el 50% de los casos no se identifican lesiones en la RM hipofisaria. La cirugía es el tratamiento de elección, pudiendo plantearse una hemihipofisectomía cuando no se localiza el adenoma. Se presenta un caso de un paciente con diagnóstico de Enfermedad de Cushing, sin hallazgos significativos en pruebas de imagen, que debutó con alteración del comportamiento.

**Caso clínico:** Varón de 55 años con antecedentes de HTA, obesidad y ACV sin secuelas. Inicio brusco de conducta agresiva con agitación verbal y física, con amnesia posterior del episodio, impresionando de cuadro psicótico de perfil maniaco que precisa contención mecánica. Se descarta intoxicación o alteraciones estructurales en TC cerebral, ingresando en Psiquiatría. Por cortisol libre urinario (CLU) alto, se traslada a Endocrinología para estudio de síndrome de Cushing. Se objetiva CLU, cortisol basal y ACTH elevadas, test de supresión con dexametasona negativo, pérdida de ritmo circadiano del cortisol, RMN hipofisaria con hallazgo de hipófisis aplanada en suelo de silla turca sin otras alteraciones, OctreoScan negativo para localización de tumor con expresión de receptores de somatostatina, y cateterismo de senos petrosos sugestivo de Síndrome de Cushing de origen central. Se incluye en lista de espera quirúrgica por parte de Neurocirugía y se inicia tratamiento con metopirona, aumentando la dosis progresivamente hasta normalizar la cortisoluria, mejorando con ello también el cuadro psicótico.

**Discusión:** Los pacientes con síndrome de Cushing pueden presentar alteraciones emocionales y cognitivas, aunque los cuadros psicóticos graves son poco frecuentes, y se correlacionan con la intensidad del hiper cortisolismo.