

## PÓSTERES

## XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes

A Coruña, 23-25 de abril de 2025

## 01. EXPERIMENTAL

## P-001. ESTUDIO SED1-EPI. VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA COHORTE DM1-ASTURIAS

A.V. García Gómez<sup>a,b</sup>, E. Villa-Fernández<sup>a,b</sup>, E. Delgado<sup>a,b,c,d</sup>,  
F. Gómez-Peralta<sup>e</sup>, E. Menéndez Torre<sup>a,c,d</sup>, P. Pujante<sup>a,c</sup>  
y C. Lambert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo ENDO, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España. <sup>b</sup>Universidad de Oviedo, España.

<sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Valencia, España.

<sup>e</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital General de Segovia, España.

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que destruye las células  $\beta$  pancreáticas, provocando deficiencia de insulina. Su desarrollo es un resultado de un conjunto de factores ambientales, inmunológicos, metabólicos y epigenéticos, con un enfoque en el análisis de la expresión de los miRNAs en los últimos años. El estudio SED1 se basa en analizar el perfil y manejo de pacientes españoles con DM1 para evaluar los factores que pueden influir en su control óptimo, y el subestudio SED1-EPI, que busca identificar cambios epigenéticos asociados a la presencia de DM1 y sus comorbilidades.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es validar los resultados del estudio DM1-Asturias (PMID: 37244952) en la cohorte española SED1, concretamente analizaremos los cambios en los niveles de expresión de los miRNAs y su relación con el control metabólico.

**Material y métodos:** Se recogió plasma de 76 personas con DM1, además de 39 controles procedentes de todo el territorio nacional. Se estudió la expresión diferencial de 7 miRNAs previamente estudiados en la cohorte DM1-Asturias, mediante RT-qPCR y se analizó estadísticamente, junto con los datos demográficos de los voluntarios.

**Resultados:** Tras el análisis de la expresión diferencial de 7 miRNAs circulantes en el plasma de los participantes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión del hsa-miR-200a-3p, observándose mayor expresión en los controles frente a las personas con DM1 ( $p = 0,035$ ). Aunque no estadística-

mente significativo, se observa una expresión diferencial en el hsa-miR-141, también sobreexpresado en controles ( $p = 0,097$ ). Por otro lado, se estudiaron las correlaciones entre la expresión de los miRNAs y los parámetros antropométricos y bioquímicos. El IMC se encuentra correlacionado positivamente con la expresión del hsa-miR-200b-3p y el hsa-miR-224-5p. La HbA<sub>1c</sub> se encuentra también correlacionada positivamente con la expresión de hsa-miR-1-3p, hsa-miR-340-5p, hsa-miR-9-5p y del hsa-miR-200a-3p.

**Conclusiones:** Hemos validado, en una cohorte nacional, los resultados procedentes del análisis epigenético en la cohorte DM1-Asturias. Concretamente hemos constatado la correlación existente entre el miRNA hsa-miR-1-3p y los niveles de HbA<sub>1c</sub>, sugiriendo su posible implicación en las distintas etapas del desarrollo de la diabetes y sus complicaciones. Por otro lado, hemos analizado la expresión de diferentes miRNAs de la familia miR-200, y su relación con el índice de masa corporal. Esta familia de miRNAs ha sido relacionada con la función de las células beta en la diabetes mellitus. Un mejor conocimiento del estado epigenético de las personas con DM1 puede ayudar a un mejor control de la enfermedad y un diagnóstico más precoz.

## P-002. RELEVANCE OF THE MICROBIOTA IN THE PHYSIOLOGICAL/MOLECULAR EFFECTS OF ENHANCED INTRACELLULAR HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION

R. López Fernández<sup>a</sup>, I. Pino-Pérez<sup>a</sup>, M. Camacho-Cabrera<sup>a</sup>,  
A. Sola-García<sup>a</sup>, M.C. Vilchez-Pérez<sup>a</sup>, A. García-Ruiz<sup>a</sup>  
and A. Martín-Montalvo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Andalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Sevilla, Spain. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is a gasotransmitter with the ability to freely diffuse through cell plasmatic membranes to induce intracellular signaling responses. Production of H<sub>2</sub>S in cells can be generated by enzymatic and non-enzymatic mechanisms. However, some gut bacteria also can produce H<sub>2</sub>S. The aim of this work is to understand the role of gut microbiota in the mechanisms altered by enhanced production of H<sub>2</sub>S.

**Material and methods:** We used 4-month old C57/Bl6 wild type mice treated or not with antibiotics (microbiota free; MF) to deplete the microbiota during 6 months. In addition, both groups (MF and control) were treated or not with compound- $\alpha$  to enhance intracellular  $H_2S$  production. Body weight and food intake of mice were monitored weekly. Health status was measured by neurocognitive test and physical test. Furthermore, we also evaluated the effect of compound- $\alpha$  on glucose homeostasis. Enzymatic  $H_2S$  production was measure in liver by lead acetate method. On the other hand, we evaluated the survival, viability and effects in mitochondrial dynamics of primary hepatocytes treated with the serum of the mice after 6 months of treatment.

**Results:** Compound- $\alpha$  has the ability to reduce body weight and white adipose tissue mass independently of the presence or absence of microbiota. At a neurocognitive level, compound- $\alpha$  enhances odor discrimination and increases the conditioned response in mice. In functional capacity test, compound- $\alpha$  increases the resistance in mice and enhances wire hang performance in mice with microbiota. Insulin sensitivity was improved by compound- $\alpha$  regardless of the presence or absence of microbiota. Curiously, mice treated with antibiotics exhibited enhanced glucose and insulin tolerance, with no visible effects of compound- $\alpha$ . In addition, liver  $H_2S$  enzymatic production was increased in mice treated with antibiotics. Finally, primary hepatocytes treated with serum of mice supplemented with compound- $\alpha$  increased cell death. Moreover, basal oxygen consumption rate (OCR) and extracellular acidification rate (ECAR) were reduced by serum of control mice treated with compound- $\alpha$ . Serum of MF groups also reduced OCR and ECAR in primary hepatocytes.

**Conclusions:** Our results show that potentiation of sulfur metabolism has therapeutic potential, improving the neurocognition, physical health and insulin sensitivity. Furthermore, the microbiota was not required for the beneficial effects of compound- $\alpha$  in several neurocognitive and physical test. Finally, compound- $\alpha$ -induced modulation of serum composition altering mitochondrial metabolism of primary hepatocytes.

### P-003. CAMBIOS EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VEGFB SEGÚN LA INGESTA PREFERENCIAL DE ACEITE PODRÍAN ESTAR RELACIONADOS CON LOS EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA METILACIÓN DEL GEN VEGFB EN ADIPOCITOS, ASÍ COMO EN SU EXPRESIÓN Y NIVELES DE PROTEÍNA

W. Oualla Bachiri<sup>a,b,c,d</sup>, A. Lago Sampedro<sup>a,b,c,d</sup>, S. Valdés<sup>a,d</sup>, C. Maldonado Araque<sup>a,d</sup>, S. García Serrano<sup>a,b,d</sup>, G. Rojo Martínez<sup>a,b,d</sup> y E. García Escobar<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>c</sup>Universidad de Málaga, España. <sup>d</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Málaga, España.

**Introducción:** Los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular B (VEGFB) se asocia con enfermedades metabólicas relacionadas con resistencia a la insulina. El tejido adiposo es el segundo órgano con mayor expresión génica de VEGFB. La regulación de su síntesis y liberación podría ser un objetivo terapéutico contra la acumulación patológica de lípidos en trastornos metabólicos. La metilación del ADN del primer intrón de los genes se considera altamente informativa de la expresión génica.

**Objetivos:** Investigar la asociación entre el consumo preferencial de aceite y los niveles séricos de VEGFB en humanos, y determinar si los efectos de los ácidos grasos oleico y linoleico sobre la expresión

y liberación de VEGFB en adipocitos humanos están relacionados con modificaciones en la metilación del ADN del primer intrón de VEGFB.

**Material y métodos:** Los niveles séricos de VEGFB de 4.647 adultos (> 18 años), participantes del estudio nacional, transversal y poblacional Di@bet.es fueron determinados mediante ELISA. Las células adiposas viscerales humanas comerciales fueron tratadas durante 24 h con ácidos grasos oleico, linoleico o mezcla 1:1 de ambos. Las células y sobrenadantes fueron recolectados para la determinación de los niveles de VEGFB liberado y para los estudios de metilación y expresión génica. Las diferencias en los niveles séricos de VEGFB según el consumo preferencial de aceite se midieron mediante GLM Univariante ajustado por edad, sexo e IMC. Las pruebas estadísticas Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney y correlación de Spearman fueron utilizadas para evaluar los cambios en los niveles de VEGFB y metilación según tratamiento.

**Resultados:** Se observaron niveles circulantes de VEGFB más altos en sujetos que consumían preferentemente aceite de oliva vs. aquellos que consumían aceite de girasol y/o mezcla ( $43,83 \pm 1,42$  vs.  $40,86 \pm 0,97$ ;  $p < 0,001$ ). Las células tratadas con ácido linoleico (ácido linoleico y/o mezcla) mostraron una reducción significativa de la expresión génica de VEGFB ( $p_{\text{linoleico}} < 0,05$ ;  $p_{\text{mezcla}} < 0,01$ ) y de los niveles de proteína liberada ( $p < 0,01$  ambos), con una correlación directa entre la expresión génica de VEGFB y la proteína VEGFB liberada al medio ( $r^2 = 0,690$ ;  $p < 0,01$ ). El tratamiento con ácidos grasos de los adipocitos humanos modificó el estado de metilación del primer intrón de VEGFB, con el porcentaje de metilación más alto en células tratadas con ácido linoleico en el medio. Los niveles de metilación del primer intrón de VEGFB se correlacionaron inversamente con la expresión génica de VEGFB ( $r^2 = -0,448$ ;  $p < 0,01$ ) y la proteína liberada de los adipocitos ( $r^2 = -0,564$ ;  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Los niveles de metilación del primer intrón de VEGFB están asociados con la expresión génica y proteína VEGFB en adipocitos viscerales humanos. Niveles bajos de VEGFB en sujetos con un consumo preferencial de aceite de girasol o mezclas podrían estar relacionados con el efecto del ácido linoleico disminuyendo la expresión génica y la secreción de VEGFB en adipocitos.

### P-004. EL GEN CANDIDATO A DIABETES TIPO 1, EB12, MODULA LA DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$ INDUCIDA POR VIRUS MEDIANTE LA REGULACIÓN DE LA VÍA DE IRF7

R. Sousa dos Santos<sup>a,b,c</sup>, L. Marroqui<sup>b,c</sup>, A. Montalvã Giménez<sup>b</sup>, S. Cortell Mera<sup>b</sup>, D. Guzmán-Llorens<sup>b</sup>, I. Santín<sup>c,d,e</sup> y D. Eizirik<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Hospital General Universitario de Elche, España.

<sup>b</sup>Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández de Elche, España. <sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>d</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country, Leioa, España. <sup>e</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España. <sup>f</sup>ULB Center for Diabetes Research, Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica.

**Introducción y objetivos:** Las etapas iniciales de la diabetes tipo 1 (DT1) se caracterizan por inflamación de los islotes, influenciada en parte por la interacción entre la susceptibilidad genética y los desencadenantes ambientales. Los estudios de ligamiento y asociación en todo el genoma han identificado más de 70 loci en el genoma humano asociados con el riesgo de DT1. De interés, un SNP en el gen inducido por el virus de Epstein-Barr 2 (EBI2) ha demostrado regular una red inflamatoria impulsada por el factor regulador de interferón