

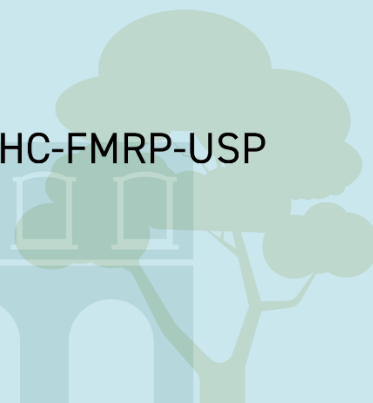


**16º Congresso Paulista  
de Diabetes e Metabolismo**

Encontro dos ex-residentes do HC-FMRP-USP

**21 a 23 maio**

USP Ribeirão Preto · SP



**Resumos aprovados como**

# **Tema Livre**

TL.01 a TL.14



Sociedade Paulista de  
Diabetes e Metabolismo

## TL.01

### **IMPORTÂNCIA DA IMUNORREGULAÇÃO NO SUCESSO DO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES COM DIABETES DO TIPO 1**

Santis PB<sup>1</sup>, Santana-Gonçalves M<sup>1</sup>, Farias KCRM<sup>2</sup>, Oliveira MC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Departamento de Clínica Médica, <sup>2</sup>Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto - Departamento de Análises Clínicas, Toxicológica e Bromatológicas

**INTRODUÇÃO:** Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição de células  $\beta$ , levando à deficiência de insulina, com necessidade de reposição, o que não previne o desenvolvimento de complicações. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) promove renovação imunológica e restaura a produção endógena de insulina. O procedimento envolve a mobilização de células-tronco hematopoéticas, que são colhidas por leucaférese. O paciente passa por regime imunoablativo, seguido da infusão das células coletadas. Contudo, após período mediano de 3,5 anos, os pacientes apresentam recorrência da doença. A falta de estudos sobre mecanismos limita a aplicação do TACTH. Esse estudo tem como objetivo caracterizar o perfil de células T reguladoras (Tregs) e a IL-10, essenciais para a imunorregulação, em pacientes com DM1 submetidos ao TACTH, correlacionando-os com os desfechos clínicos.

**MÉTODOS:** Este estudo retrospectivo (CAAE: 74991923.2.3001.5440) empregou amostras de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e soro de 17 pacientes com DM1, com idade média de  $16,8 \pm 3,7$  anos, submetidos ao TACTH entre 2004 e 2012. Os pacientes foram divididos de acordo com o tempo que permaneceram independentes de insulina: curta independência (<3.5 anos) ou longa independência (>3.5 anos). Foram utilizadas amostras dos períodos de pré-transplante, e entre 30 e 2100 dias após o transplante. As amostras de PBMC foram utilizadas para imunofenotipagem por citometria de fluxo e as amostras de soro, para análise de citocinas séricas por ELISA.

**RESULTADOS:** Houve um aumento ( $p < 0.01$ ) de Treg 60 dias após o transplante, comparado ao pré-transplante (basal). No período pré-transplante, os pacientes do grupo de longa independência já possuíam maior frequência de Tregs basal, em comparação aos do grupo de curta independência. Além disso, os pacientes do grupo de longa independência apresentaram níveis detectáveis de IL-10 em todos os períodos analisados, enquanto que, em sua maioria, o grupo de curta independência não apresentou níveis detectáveis desta citocina. A frequência de Tregs apresentou correlação forte e positiva com a dosagem de IL-10 ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ). A dosagem de IL-10 apresentou correlação moderada e positiva com o tempo de independência insulínica dos pacientes ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,08$ ).

**DISCUSSÃO:** A dinâmica de reconstituição das Tregs é interessante pela sua recuperação precoce na periferia, fenômeno descrito como compensatório, em resposta à imunoablação. Pacientes que responderam melhor ao TACTH apresentavam maiores níveis basais de Treg, indicando que essas células podem influenciar o desfecho clínico dos pacientes após o transplante. Além disso, a correlação positiva entre as Tregs e a IL-

IL-10 sugere que essa população celular pode ser uma fonte dessa citocina e que sua expressão poderia contribuir para diminuir a agressão ao pâncreas, determinando períodos mais prolongados de independência insulínica. Por fim, pacientes com resposta prolongada ao transplante apresentaram maiores níveis de IL-10, sendo possível indicador de sucesso do procedimento.

## TL.02

### **Toll-like Receptor 9 (TLR9) modula inflamação e sensibilidade à insulina em obesidade induzida por dieta hiperlipídica**

Zanotto TM<sup>1</sup>, Norberto S<sup>1</sup>, Assalin HB<sup>1</sup>, Guadagnini D<sup>1</sup>, Saad MJA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNICAMP - CLINICA MEDICA

**Introdução:** Estudos recentes têm demonstrado uma correlação entre a sinalização do Toll-like Receptor 9 (TLR9) e a inflamação tecidual decorrente da obesidade. O TLR9 é um receptor do sistema imune inato associado ao reconhecimento de patógenos. Na obesidade, o tecido adiposo libera mediadores inflamatórios que contribuem para a inflamação crônica e para a ativação do TLR9. Esse processo também está relacionado à desregulação da microbiota intestinal, decorrente da perda da integridade da barreira epitelial, permitindo o extravasamento de DNA bacteriano. Nesse contexto, o TLR9 reconhece esse DNA, promovendo ativação imune e contribuindo para a resistência à insulina (RI). O objetivo deste estudo foi avaliar o papel do TLR9 na inflamação metabólica e na sinalização de insulina em tecidos-chave, como fígado, tecido adiposo branco e pâncreas. **Métodos:** Foram avaliados tecidos-chave na sinalização da insulina, fígado, tecido adiposo branco e pâncreas, em camundongos knockout para TLR9 e respectivos controles C57BL/6J, submetidos ou não à dieta hiperlipídica. Até o momento, foram realizadas análises metabólicas, incluindo peso corporal, ingestão alimentar, teste de tolerância à glicose (GTT), teste de tolerância à insulina (ITT) e gasto energético por respirometria indireta (CLAMS). **Resultados:** A deleção de TLR9 promoveu um fenótipo metabólico protetor, com menor ganho de peso e redução da ingestão alimentar, mesmo sob dieta hiperlipídica. Além disso, os animais knockout apresentaram maior tolerância à glicose e maior sensibilidade à insulina. **Discussão:** Os resultados indicam que o TLR9 contribui para a inflamação metabólica associada à obesidade e para alterações na homeostase glicêmica. A deleção desse receptor está associada à melhora na sensibilidade à insulina, sugerindo seu papel na modulação dessa via. Como próximo passo, propõe-se investigar possíveis alterações no eixo intestino–metabolismo, a fim de compreender de forma integrada como essa comunicação pode influenciar os efeitos observados. **Financiamento:** Os autores agradecem à FAPESP (Processo: 2024/11222-9) e ao INCT (Processos: 2014/50907-5 e 4087744/2024-0) pelo suporte financeiro.

## **ESTEATOSE RENAL COMO MARCADOR PRECOCE DE DISFUNÇÃO RENAL NA OBESIDADE**

Azevedo GG<sup>1</sup>, Araújo IM<sup>1</sup>, Salmon CEG<sup>2</sup>, Muglia VF<sup>3</sup>, Elias Junior J<sup>3</sup>, Paula FJA<sup>1</sup> -  
<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP) -  
Departamento de Clínica Médica, <sup>2</sup>Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de  
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP) - Departamento de Física,  
<sup>3</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP) -  
Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica

### **Introdução**

A obesidade associa-se ao acúmulo ectópico de gordura e a alterações metabólicas que precedem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais. Evidências sugerem que a deposição de lipídios no parênquima do rim, denominada esteatose renal, possa contribuir para a disfunção associada à obesidade, mesmo na ausência de diabetes mellitus ou de doença renal crônica estabelecida. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética (<sup>1</sup>H-RMN) permite a avaliação não invasiva do conteúdo lipídico renal e a identificação de alterações metabólicas precoces associadas ao risco funcional.

### **Métodos**

Trata-se de um estudo observacional transversal com indivíduos eutróficos e com obesidade grau I, pareados por sexo e idade. Foram avaliados parâmetros antropométricos, metabólicos e de composição corporal, incluindo gordura corporal total, índice de massa gorda e tecido adiposo visceral. A fração de gordura renal foi mensurada por <sup>1</sup>H-RMN. A função renal foi avaliada por creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e relação albumina/creatinina urinária (RAC). A função endotelial foi avaliada pelo índice de hiperemia reativa. As análises de associação seguiram a distribuição das variáveis.

### **Resultados**

Foram incluídos, até o momento, 43 indivíduos (20 eutróficos e 23 obesos). O grupo com obesidade apresentou maior adiposidade total e visceral e maior resistência insulínica, sem diferenças entre os grupos quanto à creatinina sérica, à TFGe ou à RAC. A fração de gordura renal foi numericamente maior nos obesos, sem diferença significativa. Na análise conjunta dos grupos, a gordura renal associou-se positivamente à RAC ( $\rho=0,40$ ;  $p=0,040$ ) e inversamente à TFGe ( $\rho=-0,38$ ;  $p=0,018$ ). A gordura corporal total apresentou relação positiva com a TFGe ( $r=0,35$ ;  $p=0,020$ ), enquanto a relação androide/ginoide mostrou associação negativa ( $r=-0,39$ ;  $p=0,010$ ). No subgrupo de indivíduos obesos, a adiposidade visceral associou-se a pior função renal, evidenciada pela relação inversa com a TFGe ( $\rho=-0,44$ ;  $p=0,035$ ), e a gordura renal apresentou forte associação com a RAC ( $\rho=0,79$ ;  $p=0,003$ ).

### **Discussão**

Este estudo demonstra, a partir dos dados atuais, que a deposição de gordura renal se associa a marcadores precoces de disfunção renal em indivíduos com obesidade grau I, mesmo na ausência de diferenças entre os grupos quanto aos parâmetros clássicos de função renal. A associação entre adiposidade visceral e pior função renal, contrastando com o comportamento observado

para a gordura corporal total, reforça que o padrão de distribuição da gordura corporal é mais relevante do que sua quantidade global na fisiopatologia da disfunção renal associada à obesidade. Esses achados sustentam o conceito de esteatose renal como marcador precoce de risco renal.

## TL.04

### **Deficiência de Vitamina D e Suas Implicações no Tecido Adiposo Marrom Durante a Lactação**

Moro ML<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>1</sup>, Ruiz LC<sup>1</sup>, Pereira A<sup>1</sup>, Schavinski AZ<sup>1</sup>, Morgan HJN<sup>1</sup>, Heck LC<sup>1</sup>, Zanon NM<sup>1</sup>, Fillipin EA<sup>1</sup>, Galban VD<sup>1</sup>, Alberici LC<sup>1</sup>, Kettelhut IC<sup>1</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

A lactação impõe altas demandas energéticas e requer adaptações metabólicas no organismo materno, incluindo a inativação do tecido adiposo marrom (BAT) por mecanismos que ainda permanecem pouco compreendidos. Como os níveis circulantes de calcitriol (1,25-diidroxivitamina D<sub>3</sub>) aumentam durante esse estado fisiológico para apoiar a mobilização de cálcio, levantamos a hipótese de que o calcitriol contribui para a supressão da atividade termogênica do BAT durante a lactação. Monitoramos o BAT interescapular (iBAT) e a temperatura corporal ao longo da lactação e do período pós-desmame, além de analisar a morfologia tecidual, o conteúdo proteico e as vias de sinalização molecular. A lactação foi acompanhada por uma supressão marcante do iBAT, caracterizada por atrofia tecidual e perda de proteínas UCP1 e OXPHOS, precedendo o aumento da temperatura corporal materna. O aumento do calcitriol circulante esteve intimamente associado a essas alterações, uma vez que a deficiência dietética de vitamina D (VDD) atenuou a redução da temperatura do iBAT, preservou o conteúdo de proteínas OXPHOS e limitou a atrofia tecidual, sem afetar a UCP1 ou a temperatura corporal materna. A VDD também não alterou os níveis plasmáticos de prolactina, mas reduziu o conteúdo de cálcio no leite e prejudicou a composição corporal da prole. No nível molecular, a atrofia do iBAT em ratas lactantes controles foi associada à hipoinsulinemia e redução da sinalização AKT/mTOR/S6rp. Em contraste, o período pós-desmame mostrou uma reversão desse perfil, com aumento da fosforilação de AKT e mTOR e elevação do conteúdo de noradrenalina, indicando ativação da síntese proteica para restaurar a maquinaria termogênica. Em ratas com VDD, a prevenção da atrofia do iBAT, durante a lactação, ocorreu juntamente com a inativação de AKT/mTOR, sugerindo que o calcitriol contribui para a supressão da termogênese do iBAT, durante a lactação, ao modular a troficidade tecidual e o sistema OXPHOS por uma via independente de UCP1 e da sinalização de AKT.

## TL.05

### **EVENTOS PRECOSES NO CICLO GRAVÍDICO-PUERPERAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO 2 A 14 ANOS APOS O PARTO EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: COORTE LEGACY (LONGITUDINAL EVALUATION OF GDM AND ASSOCIATED CARDIOMETABOLIC OUTCOMES ACROSS YEARS IN MATERNAL-OFFSPRING COHORTS)**

Jordão MC<sup>1</sup>, Dualib PM<sup>1</sup>, Souza FD<sup>1</sup>, Montero MF<sup>1</sup>, Abate MCO<sup>1</sup>, Luna LDS<sup>2</sup>, Mattar R<sup>3</sup>, Almeida-Pititto B<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo - Programa de PG em Endocrinologia e Metabologia, <sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo - Departamento de Pediatria, <sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo - Departamento de Obstetrícia

**Introdução:** O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é a alteração metabólica mais comum durante o seguimento do pré-natal e com prevalência crescente. Mulheres com histórico de DMG possuem maior risco de manifestar diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e eventos cardiometabólicos ao longo da vida. Diversos fatores podem modular o risco de complicações maternas do DMG a longo prazo, dentre eles destacam-se eventos precoces no ciclo gravídico-puerperal. O objetivo deste projeto é avaliar se a somatoria de alguns eventos nos períodos pré-, peri- e pós-parto poderiam identificar as mulheres com DMG que cursem com pior cardiometabólico entre 2 e 14 anos após o parto.

**Metodologia:** Este é um estudo longitudinal composto por 182 mulheres com antecedente de DMG, que realizaram acompanhamento pré-natal no centro especializado em diabetes. Todas as participantes foram submetidas à entrevista, exame físico direcionado, exames laboratoriais de perfil metabólico. Os dados foram analisados de acordo com a exposição a 3 ou mais eventos precoces do ciclo gravídico-puerperal, incluindo obesidade pré-gestacional, doença hipertensiva da gestação, uso de insulina durante a gestação, parto cesariano e tempo de aleitamento materno exclusivo. Para as análises de associação foram usadas regressão linear (variáveis dependentes contínuas) e regressão logística (variáveis dependentes categóricas).

**Resultados:** A amostra é caracterizada por etnia miscigenada e idade materna média na gestação de 34,3 (± 5,5 anos). A exposição a 3 ou mais eventos associou-se a maior risco de obesidade (OR 2,8; 95% IC 1,3 a 6,0), hipertensão (OR 2,6; 95% IC 1,1 a 6,2), hipertrigliceridemia (OR 2,7; 95% IC 1,2 a 6,1) e síndrome metabólica (OR 2,6; 95% IC 1,2 a 5,7); bem como a maiores níveis de IMC ( $\beta$  5,3; 95% IC 3,1 a 7,6), pressão arterial sistólica ( $\beta$  7,3; 95% IC 1,4 a 13,2) e circunferências abdominal e cervical ( $\beta$  8,2; 95% IC 3,8 a 12,6 e  $\beta$  1,6; 95% IC 0,5 a 2,6, respectivamente), 2 a 14 anos após o parto, mesmo após ajuste para idade materna atual, escolaridade, histórico familiar de diabetes, paridade, idade gestacional ao diagnóstico de DMG, mediadores de estilo de vida (consumo adequado de frutas, verduras e legumes e atividade física de 150 minutos por semana) e tempo de reavaliação após o parto.

**Discussão:** Os achados sugerem que a observação de 3 ou mais eventos comumente descritos no acompanhamento no período gestacional (obesidade pré-gestacional, doença hipertensiva da gestação, uso de insulina durante a gestação, parto cesariano e tempo de aleitamento materno exclusivo) são preditores importantes de complicações cardiometabólicas a longo prazo e podem facilitar a implementação de estratégias de rastreamento e intervenção precoce neste grupo de mulheres de maior vulnerabilidade. Apoio: Fapesp.

## EFEITO DA HIPÓXIA SOBRE O ESTRESSE DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO EM CÉLULAS BETA SECRETORAS DE INSULINA (INS 1-E)

Bani JVF<sup>1</sup>, Hirata AE<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Unifesp - Fisiologia

**Introdução:** O Diabetes mellitus (DM) cursa com hiperglicemia devido à falha na secreção de insulina. O estresse do retículo endoplasmático (ERE) desempenha um papel vital e progressivo na disfunção das células beta pancreáticas. O retículo preserva a homeostase proteica celular através da *Unfolded Protein Response* (UPR), vias de sinalização moduladas por sensores como PERK e IRE1. No DM, as ilhotas tornam-se suscetíveis à hipóxia, um fator crítico capaz de desregular gravemente o ERE. O objetivo deste trabalho foi investigar profundamente os impactos isolados da hipóxia nas vias de ERE em células beta secretoras de insulina (linhagem INS1-E).

**Métodos:** Estudo in vitro com células INS1-E, submetidas à indução de hipóxia química via incubação com cloreto de cobalto (CoCl<sub>2</sub>, 100 µM por 3 horas). A viabilidade celular foi testada por citometria de fluxo (dupla marcação com Anexina V e Iodeto de Propídeo). A modulação redox intracelular (produção de superóxido e peróxido de hidrogênio) foi quantificada por citometria utilizando as sondas fluorescentes DHE e DCFH-DA. A expressão de mRNA dos biomarcadores (HIF1a, HIF2a, enzimas NOX2, NOX4, NOXA e do transportador GLUT2) foi avaliada por RT-qPCR (SYBR Green). A tradução proteica da via UPR (p-PERK, p-eIF2a e IRE1) e do transportador GLUT2 foi analisada por Western blotting. Utilizou-se testes t de Student e Mann-Whitney (p<0,05).

**Resultados:** A indução hipóxica (CoCl<sub>2</sub> 100 µM/3h) preservou integralmente a viabilidade celular e o modelo foi validado pelo aumento substancial do transcrito de HIF1a, sem alterações em HIF2a. Citometricamente, detectou-se redução significativa na produção do ânion superóxido, porém mantendo-se os níveis basais de peróxido de hidrogênio. Concomitantemente, houve forte *up-regulation* transcricional das enzimas geradoras de EROs extra-mitocondriais (NOX2, NOX4 e NOXA). Notou-se uma modulação atípica e assimétrica da UPR celular: aumentos expressivos na expressão de p-PERK e p-eIF2a, contrastando com uma drástica supressão proteica de IRE1. Associada a esse quadro de ERE anômalo, a hipóxia deflagrou uma depleção profunda na expressão tanto de mRNA quanto da proteína do transportador GLUT2.

**Discussão:** Os dados revelam que a hipóxia isolada induz disfunção primária severa na célula beta, independentemente de fatores de sobrecarga glicolípida. O comportamento divergente das espécies reativas de oxigênio, somado à alta transcrição das oxidases (NOX), sugere um redirecionamento redox compensatório com foco na preservação do peróxido de hidrogênio como molécula sinalizadora adaptativa. A sinalização assimétrica da UPR, marcada pela forte ativação do eixo PERK/eIF2a e inibição do IRE1, culminou no colapso da síntese do GLUT2. Como o GLUT2 atua como biossensor glicêmico primário em roedores, sua escassez revela prejuízo precoce e direto no acoplamento metabólico-secretório. Conclui-se que a sinalização de hipóxia deflagra mecanismos independentes para o agravamento da disfunção endócrina pancreática.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) -  
Processo 2022/15809-9.

**EFFECTS OF MULTICOMPONENT TRAINING COMBINED OR NOT WITH TAURINE SUPPLEMENTATION ON BODY COMPOSITION AND METABOLIC HEALTH IN OLDER WOMEN WITH SARCOPENIC OBESITY**

Abud GF<sup>1</sup>, Ortiz GU<sup>1</sup>, Feitosa LGP<sup>2</sup>, Dias GS<sup>3</sup>, Silva ASR<sup>4,5</sup>, Freitas EC<sup>1,6</sup> - <sup>1</sup>University of Sao Paulo - Department of Health Sciences, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, USP, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil., <sup>2</sup>University of Sao Paulo - Research Center for Natural and Synthetic Products, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo USP, Ribeirao Preto, SP, Brazil., <sup>3</sup>University of Sao Paulo - Department of BioMolecular Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo USP, Ribeirao Preto, SP, Brazil., <sup>4</sup>University of Sao Paulo - School of Physical Education and Sport of Ribeirao Preto (EEFERP/USP), University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil., <sup>5</sup>Postgraduate Program in Rehabilitation and Functional Performance, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo USP, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil., <sup>6</sup>School of Physical Education and Sport of Ribeirao Preto (EEFERP/USP), University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil.

*Introduction:* Physical exercise is widely recognized for its health benefits, and when combined with taurine supplementation, appears to have the potential to enhance metabolic health, including improving lipid metabolism, glycemic control, and insulin levels, thereby reducing the risk of type 2 diabetes. This study aimed to investigate the effects of multicomponent training, with or without taurine supplementation, on body composition and metabolic markers in older women with sarcopenic obesity. *Methods:* A randomized clinical trial (NCT05415176) approved by the EEFERP Ethics Committee (No. 56995022.4.0000.5659) was conducted with 35 sedentary older women (60-75 years; BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup>; sarcopenia identified by muscle strength <0.56 kg and muscle mass <0.512 kg). Participants were allocated into four groups: placebo (GPLA), taurine (GTAU), placebo + exercise (GEX+PLA), and taurine + exercise (GEX+TAU). The 16-week intervention consisted of multicomponent training (3 sessions per week) combined with taurine supplementation (3 g/day). Body composition (fat mass, visceral fat, and appendicular lean mass [ALM]) was assessed at baseline, during (week 8), and post-intervention. Blood glucose, insulin, and untargeted metabolomic analysis were measured at baseline and post-intervention. Data were analyzed by two-way repeated measures mixed-model ANOVA ( $p < 0.05$ ), *MetaboAnalyst 6.0*, and Molecular Networking (GNPS). *Results:* GEX+TAU significantly reduced fat mass at 8 weeks (-1.56 kg; 95% CI: -3.05 to -0.66;  $p = 0.038$ ) and 16 weeks (-1.72 kg; 95% CI: -3.27 to -0.17;  $p = 0.026$ ). Visceral fat also reduced in the GEX+TAU (-0.22 kg; 95% CI: -0.44 to -0.10;  $p = 0.001$ ) post-intervention. GEX+PLA reduced insulin (-5.4  $\mu\text{U/mL}$ ; 95% CI: -10.1 to -0.57;  $p = 0.022$ ), while the GEX+TAU reduced insulin (-4.8  $\mu\text{U/mL}$ ; 95% CI: -9.49 to -0.18;  $p = 0.038$ ) compared with GTAU post-intervention. *Conclusion:* Multicomponent training combined with taurine supplementation appears to exert synergistic effects on body composition and metabolic regulation. The Principal Component Analysis score plot showed chemical similarity between groups post-intervention, while molecular networking indicated a decrease in monosaccharides, such as glucopyranose, in GEX+PLA post-intervention, suggesting that exercise may improve glucose-related metabolic parameters in older women with sarcopenic obesity, reinforcing its role as a key intervention for this population. FAPESP #2019/11820-5; #2022/06638-6; #2024/10066-3; #2022/00221-6; #2022/15078-4; CNPq n°

303766/2022-0.

## METABOLIC IMPRINTING FOLLOWING ACUTE GASTROINTESTINAL INFECTION PROTECTS AGAINST METABOLIC SYNDROME

Oliveira BC<sup>1</sup>, de Siqueira MK<sup>2</sup>, Abreu AM<sup>1</sup>, Silva GW<sup>1</sup>, Mandu-Gonçalves L<sup>1</sup>, Rodrigues GMB<sup>1</sup>, Menezes-Silva L<sup>1</sup>, Lima GM<sup>1</sup>, Conceição LB<sup>1</sup>, Araújo MV<sup>1</sup>, Assis JB<sup>1</sup>, Alves CB<sup>1</sup>, Fonseca DM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) - USP - Imunologia, <sup>2</sup>Stanford University

### Introduction:

Metabolic syndrome (MS) is a subgroup of conditions that includes obesity, type 2 diabetes, dyslipidemias, and metabolism-related liver diseases. Elucidating the mechanisms that influence the characteristics of MS is extremely important for understanding the progression of these diseases. One event that can interfere with MS is gastrointestinal pathogens or alterations in the microbiota induced by pathogens. After eliminating acute infection with *Yersinia pseudotuberculosis* (YP), we demonstrated that infected mice gained more weight, had greater adiposity, and mesenteric inflammation. Considering that both weight gain and chronic inflammation in adipose tissue are associated with the development of metabolic syndrome (MS), we hypothesized that YP infection could accelerate the development of MS.

### Methods:

Female C57BL/6 mice were infected with  $10^7$  CFU of *Yersinia pseudotuberculosis*. After clearance of the infection, we initiated administration of a high-fat diet supplemented with 20% fructose (NASH diet). We performed glucose and insulin tolerance tests after 12 and 13 weeks of the diet. We determined serum ALT/AST and cholesterol concentrations after 20 weeks of the diet. Histological analyses were performed on HE and Picrosirius Red staining. Fecal contents were cultured in different rich and/or selective media for analysis of cultivable microbiota.

### Results:

Contrary to our initial hypothesis, mice previously infected with YP showed less weight gain, better insulin and glucose response, and lower fasting blood glucose after the NASH diet, compared to uninfected mice. In the liver, we observed lower levels of steatosis and fibrosis in YP NASH mice compared to NV NASH mice. The exacerbated lipid accumulation in the adipose tissues, detected in control mice, was not observed in previously infected mice. Our microbiota analysis revealed that YP infection correlates with increased diversity and richness of microorganisms, with which we identified and isolated several potential targets that may mediate this phenotype through the cultivable microbiota. Furthermore, we detected, post-YP infection, the growth of genera favorable to metabolism such as *Akkermansia*, *Muribaculum*, and *Odoribacter*.

### Discussion:

The microbiota is one of the main agents that can alter systemic metabolism in a favorable way. The role of the microbiota will be further explored in future experiments. Using the isolated microorganisms, we can determine the metabolites produced, create consortia of protective microorganisms, and transfer them to other mice. Overall, our results indicate a potential mechanism for metabolic enhancement through the microbiota.

## DISSOCIATION BETWEEN METABOLIC IMPROVEMENT AND IMMUNE REMODELING IN RESPONSE TO INCRETIN-BASED THERAPIES

Norberto S<sup>1</sup>, Assalin HB<sup>1</sup>, Zanotto TM<sup>1</sup>, Guadagnini D<sup>1</sup>, Costa WLG<sup>2</sup>, Vieira PMMM<sup>2</sup>, Saad MJA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil - Laboratory of Clinical Investigation and Insulin Resistance (LICRI), Dept. of Internal Medicine, <sup>2</sup>Institute of Biology, University of Campinas, São Paulo, Brazil - Laboratory of Immunometabolism, Department of Genetics, Evolution, Microbiology and Immunology

**Introduction:** Incretin receptor agonists, such as Semaglutide and Tirzepatide, promote weight loss and improve glycemic control. However, the mechanisms linking metabolic responses, particularly through Toll-like receptor TLR2 and TLR4, to innate immune signaling, and adipose tissue immune remodeling remain unclear. This study aimed to investigate whether the metabolic effects of incretin-based therapies depend on TLR signaling and immune modulation. **Methods:** Diet-induced obese C57BL/6J, TLR2- and TLR4-deficient (TLR2KO and TLR4KO) mice (12-14 weeks under high-fat diet (HFD)) were treated with Semaglutide or Tirzepatide for 16 days. Body weight, fasting glycemia, glucose tolerance (GTT; day 11), insulin sensitivity (ITT; day 8), indirect calorimetry (CLAMS; days 11–13), and epididymal white adipose tissue (eWAT) immune composition by flow cytometry were assessed. **Results:** Preliminary data showed both treatments induced significant weight loss and improved glucose tolerance in all genotypes, with greater effects observed for Tirzepatide. In C57BL/6J mice, these changes were accompanied by improved insulin sensitivity and reduced fasting glycemia. In contrast, TLR2KO and TLR4KO mice exhibited improved glucose tolerance without changes in insulin sensitivity or fasting glycemia, suggesting a role for TLR signaling in basal metabolic regulation. Indirect calorimetry revealed no consistent changes in energy expenditure, respiratory exchange ratio (RER), or locomotor activity, despite increases in O<sub>2</sub> consumption and CO<sub>2</sub> production under specific conditions. Flow cytometry analysis showed no significant remodeling of myeloid or lymphoid compartments in adipose tissue after treatment, with persistence of a pro-inflammatory profile in treated obese mice. **Discussion:** These findings demonstrate a dissociation between dynamic and basal components of glucose homeostasis in response to incretin-based therapies. While glucose tolerance improves independently of TLR2 and TLR4 signaling, insulin sensitivity and fasting glycemia appear to be dependent on these pathways. The lack of changes in energy expenditure suggests that weight loss is primarily driven by central regulation of energy intake. Importantly, the persistence of adipose tissue inflammation indicates that metabolic improvements precede immune remodeling, revealing a temporal and mechanistic uncoupling between metabolic and immune responses. Together, these preliminary results highlight the complex and partially independent pathways through which incretin-based therapies regulate metabolism.

**Funding** - This work was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; grant 2024/22614-5 to SN and by the National Institute of Science and Technology for Diabetes, Obesity and Comorbidities (INCT – IDOC; grants 2014/50907-5 and 408774/2024-0 to MJAS), University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

## TL.10

### **Rolipram, um inibidor da PDE4, aumenta a atividade do tecido adiposo marrom via sistema nervoso central**

Funchal HV<sup>1</sup>, Zarpellon PSB<sup>2</sup>, Montenegro MA<sup>1</sup>, Seixas MS<sup>2</sup>, Antunes-Rodrigues J<sup>2</sup>, de Paula FJA<sup>1</sup>, Elias LLK<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Sao Paulo - Clínica Médica, <sup>2</sup>Universidade de Sao Paulo - Departamento de Fisiologia

**Introdução:** A obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau e a alterações no metabolismo energético. A fosfodiesterase 4 (PDE4) é responsável pela degradação do AMP cíclico (cAMP), um segundo mensageiro essencial na regulação da atividade neuronal e da sinalização simpática. O aumento dos níveis de cAMP está associado à ativação do sistema nervoso simpático e à indução da termogênese no tecido adiposo marrom (BAT). Embora a inibição da PDE4 seja conhecida por seus efeitos anti-inflamatórios, seu papel na regulação central do metabolismo energético ainda não é conhecido. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do rolipram, um inibidor de PDE4, na obesidade induzida por dieta.

**Métodos:** Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (nº 61/2018).

Camundongos machos C57Bl/6 foram alimentados com dieta padrão ou hiperlipídica (HFD; 60% de gordura) por 10 semanas e, a partir da 8ª semana, receberam injeções subcutâneas diárias de veículo (VEH), rolipram (ROL, 2 mg/kg) ou YM-976 (ROL, 2 mg/kg).

**Resultados:** O tratamento com rolipram reduziu significativamente o peso corporal e o ganho de peso nos animais alimentados com dieta HFD, e esse efeito foi acompanhado pela diminuição do peso dos depósitos de gordura epididimal e retroperitoneal.

Camundongos obesos tratados com rolipram também apresentaram aumento do gasto energético e maior temperatura corporal. Notavelmente, a inibição da PDE4 reduziu o acúmulo de gordura no tecido adiposo marrom. Com base nesses achados, avaliamos a função do BAT e observamos aumento da temperatura do BAT após o tratamento com rolipram em animais alimentados com HFD, acompanhado pelo aumento de noradrenalina no tecido. A marcação por imunofluorescência para c-FOS demonstrou aumento da ativação neuronal no núcleo paraventricular (PVN) de animais tratados agudamente com rolipram. Para confirmar que o rolipram induz ativação neuronal, realizamos registros eletrofisiológicos no PVN e verificamos que a inibição da PDE4 aumentou a excitabilidade dos neurônios do PVN por meio da despolarização do potencial de membrana, além de reduzir a reobase e aumentar a frequência de disparo de potenciais de ação. Para confirmar que o rolipram atua no sistema nervoso central para exercer seus efeitos metabólicos, repetimos o experimento utilizando o YM-976, um inibidor de PDE4 que não atravessa a barreira hematoencefálica. Diferentemente do rolipram, o YM-976 não apresentou efeito sobre o peso corporal, massa de gordura ou gasto energético, tanto em animais alimentados com ração padrão quanto com HFD, sugerindo que os efeitos metabólicos da inibição da PDE4 são dependentes do sistema nervoso central.

**Conclusão:** Nossos achados demonstram que a inibição da PDE4 parece reduzir o peso corporal através da promoção da termogênese do tecido adiposo marrom via sistema nervoso simpático, destacando seu potencial como alvo terapêutico para doenças metabólicas.

## TL.11

### **Notch1 como regulador central da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica e do diabetes tipo 2 na obesidade: evidências de estudos translacionais**

Macêdo APZ<sup>1,2</sup>, Gaspar RC<sup>3</sup>, Iasniewski GA<sup>3</sup>, Abud GF<sup>4</sup>, Avelino AA<sup>3</sup>, Barbosa LA<sup>3</sup>, de Lima RD<sup>3</sup>, Silva ASR<sup>5</sup>, Cintra DE<sup>6</sup>, de Freitas EC<sup>5</sup>, Ropelle ER<sup>3</sup>, Pauli JR<sup>3</sup> - <sup>1</sup>1. Laboratório de Biologia Molecular do Exercício (LaBMEx), Universidade de Campinas (UNICAMP), Limeira, São Paulo, Brasil. - Departamento de Ciências da Saúde, <sup>2</sup>INCT de Obesidade e Diabetes (Unicamp), <sup>3</sup>Laboratório de Biologia Molecular do Exercício (LaBMEx), Universidade de Campinas (UNICAMP), Limeira, São Paulo, Brasil; INCT de Obesidade e Diabetes (Unicamp) - Departamento de Ciências da Saúde, <sup>4</sup>Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil., <sup>5</sup>Universidade de São Paulo (USP). Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto (EEFERP); INCT de Obesidade e Diabetes (Unicamp) - Departamento de Fisiologia, <sup>6</sup>Laboratório de Genômica Nutricional (LabGeN), Universidade de Campinas (UNICAMP), Limeira, São Paulo, Brasil. - Departamento de Ciências da Saúde

**Introdução:** A obesidade constitui um dos principais determinantes no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, destacando-se o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (DHEM). Apesar dos avanços científicos, ainda carecemos de intervenções plenamente eficazes para prevenir ou reverter essas condições. Este estudo investigou, de maneira pioneira, como estratégias combinadas de mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas modulam a via Notch1 no fígado de camundongos obesos e diabéticos, prevenindo os efeitos metabólicos da obesidade e do diabetes. **Métodos:** Foi conduzido ensaio translacional, integrando dados humanos e modelos experimentais para desvendar mecanismos centrais destas doenças. Biópsias hepáticas de indivíduos magros e com obesidade foram analisadas em paralelo com ensaios em camundongos Swiss e C57BL/6 com obesidade e DM2 induzida por dieta hipercalórica, submetidos a treinamento aeróbio, resistido e restrição temporal alimentar, além de modelos genéticos (ob/ob). A via Notch1 foi modulada de forma bidirecional, por superexpressão lentiviral e inibição farmacológica e tratamento com IL-10 em hepatócitos. **Resultados:** Em amostras de tecido hepático de indivíduos com obesidade e esteatose, identificou-se uma ativação marcante de Notch1, associada a perfis inflamatórios e lipogênicos exacerbados. Em hepatócitos AML12, a presença de interleucina-10 reduziu significativamente o domínio intracelular de Notch1 (NICD), evidenciando a regulação dessa via por sinais inflamatórios. De forma mecanística, a superexpressão de NICD em camundongos magros promoveu a ativação de reguladores-chave da lipogênese. A dieta hiperlipídica induziu ativação hepática de Notch1 em camundongos Swiss e C57BL/6, paralelamente ao desenvolvimento de esteatose e de resistência à insulina. Em contraste, intervenções como treinamento físico, restrição de tempo alimentar e inibição farmacológica de Notch1 (DAPT) suprimiram a ativação de NICD, reduziram a expressão de genes inflamatórios e lipogênicos, diminuíram a adiposidade, melhoraram a sensibilidade à insulina e atenuaram o acúmulo de lipídios hepáticos. **Discussão:** Em conjunto, os achados posicionam o Notch1 como um eixo molecular central que integra inflamação de baixo grau, lipogênese e acúmulo de lipídios hepáticos na obesidade e

diabetes. Agradecimentos ao CNPq/FAPESP.

**LACTOCOCCUS LACTIS-MEDIATED HETEROLOGOUS IL17A EXPRESSION MODULATES INTESTINAL IMMUNITY AND IMPROVES GLUCOSE TOLERANCE IN DIET-INDUCED OBESITY**

Barbosa SC<sup>1</sup>, Rodrigues VF<sup>1</sup>, Elias-Oliveira J<sup>1</sup>, Pacheco TCF<sup>1</sup>, Leite JA<sup>2</sup>, Zonouzi AP<sup>2</sup>, Blaufeld M<sup>2</sup>, Waisman A<sup>2</sup>, Azevedo VAC<sup>3</sup>, Maioli TU<sup>3</sup>, Carlos D<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, <sup>2</sup>University Medical Center of the Johannes Gutenberg University of Mainz, Mainz, Germany, <sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

**Introduction.** Obesogenic conditions impair intestinal immune cell function, reduce the ability of mononuclear phagocytes to induce Th17 cells and lead to the translocation of pathogenic bacteria and bacterial products to other organs, inducing a pro-inflammatory phenotype and insulin resistance. Probiotics, especially recombinant bacteria capable of modulating immune responses, have emerged as promising tools to counteract these effects. This study evaluated the effects of a recombinant *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) carrying a eukaryotic promoter and the IL-17A gene in a diet-induced obesity model. **Methods.** Recombinant *L. lactis* was administered to mice every 48 hours in a diet-induced obesity model. IL-17A levels were evaluated in the ileum and colon by immunofluorescence, and *Il17a* expression was assessed in small intestinal epithelial cells by qPCR, including in IL-17A/F knockout mice. **Results.** Bacterial administration increased IL-17 levels in the ileum and colon and upregulated *Il17a* expression in small intestinal epithelial cells of IL-17A/F knockout mice. In a short-term high-fat diet (HFD) model (4 weeks), bacterial treatment increased caloric intake but did not lead to greater weight gain, suggesting a redistribution of body mass, evidenced by increased adipose tissue without total weight accumulation. Despite elevated fasting glucose, mice treated with the recombinant bacteria showed improved glucose tolerance, indicating a potential benefit in glucose metabolism. No significant changes were observed in epithelial cell proliferation (Ki67), IL-17 or CD36 expression in intestinal epithelial cells, or in  $\gamma\delta$  intraepithelial lymphocyte frequency. However, an increased frequency of neutrophils was detected in the colon of probiotic-treated mice, suggesting that IL-17 expression may contribute to local neutrophil recruitment. **Discussion.** This infiltration could support mucosal defence or modulate gut inflammatory responses. Altogether, our findings suggest that recombinant *L. lactis* can modulate intestinal immunity and preserve glucose metabolism under obesogenic conditions, highlighting its potential as a therapeutic strategy to mitigate metabolic disturbances associated with obesity.

## ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE DOENÇA RENAL DO DIABETES E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pedatella-Pinheiro MH<sup>1</sup>, Guidorizzi NR<sup>1</sup>, Xavier AB<sup>1</sup>, Bergamo GC<sup>1</sup>, Cremon BG<sup>1</sup>, Dantas Junior RHM<sup>1</sup>, Paula FJA<sup>1</sup>, Gomes PM<sup>1</sup>, Mermejo LM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

**Introdução:** O diabetes tipo 1 (DM1) é um fator de risco estabelecido para a doença renal crônica (DRC), manifestando-se tipicamente como doença renal do diabetes (DRD). A gravidade da DRD é classificada pelas diretrizes KDIGO, que combinam categorias de taxa de filtração glomerular (TFG) e albuminúria.

**Objetivo:** Avaliar a ocorrência e o estadiamento da DRC em indivíduos com DM1, correlacionando a função renal com fatores clínicos e avaliando a influência do sexo, do esquema de insulinoterapia e da cetoacidose diabética (CAD) ao diagnóstico nos desfechos renais.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo que analisou dados de 530 pacientes com DM1 acompanhados em um único hospital universitário entre janeiro de 2014 e junho de 2025. O estadiamento da DRC foi determinado com base na TFG e albuminúria, e sua associação com parâmetros clínicos foi avaliada.

**Resultados:** A coorte incluiu 298 mulheres (56,2%) e 232 homens (43,8%), com mediana de idade de 28 anos (intervalo interquartil [IIQ]: 22–36). Redução da TFG (estágio G3a ou pior) foi identificada em 57 pacientes (10,8%), enquanto a albuminúria (A2 ou pior) estava presente em 164 pacientes (30,9%). Entre 295 pacientes com dados disponíveis, 147 (49,8%) tinham histórico de CAD ao diagnóstico. A TFG declinou, em média, 1,9 por ano de duração da doença em homens e 1,2 em mulheres ( $p=0,02$ ).

Adicionalmente, cada ano a mais na idade ao diagnóstico associou-se a uma redução da TFG de 2,3 em homens e 1,1 em mulheres. O modelo de regressão explicou 41,4% da variância da TFG em homens ( $R^2=0,41$ ) e 20,4% em mulheres ( $R^2=0,20$ ). A HbA1c atual foi o único preditor significativo de albuminúria (coeficiente 55,1,  $p=0,008$ ).

Pacientes em esquema de contagem de carboidratos apresentaram maior proporção de normoalbuminúria (A1) em comparação aos em esquema basal-bolus fixo (82,0% vs. 66,5%,  $p=0,04$ ). Embora a CAD ao diagnóstico não tenha impactado significativamente a TFG média ( $p=0,492$ ) ou os níveis de albuminúria ( $p=0,421$ ), ela modulou a progressão da DRC: a duração da doença teve um impacto ligeiramente maior no declínio da TFG em pacientes com CAD prévia (-1,6 vs. -1,4,  $p < 0,001$ ), enquanto a idade ao diagnóstico teve um efeito mais forte naqueles sem CAD (-1,7 vs. -1,3,  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** No DM1, o tempo de doença, a menor idade ao diagnóstico e o sexo masculino associaram-se a um declínio mais acentuado da TFG, enquanto a HbA1c foi preditora de albuminúria. A CAD ao diagnóstico modulou a progressão da DRC, e esquemas flexíveis de insulina relacionaram-se a melhores perfis de albuminúria. Esses achados destacam importantes fatores de risco para doença renal no DM1.

## TL.14

### **SILENCIAMENTO DE PCSK9 POR MEIO DE miRNAs ENTREGUES POR EXOSSOMOS: IMPLICAÇÕES PARA A REDUÇÃO DA ATEROSCLEROSE**

Zanotto TM<sup>1</sup>, Martin RG<sup>2</sup>, Assalin HB<sup>3</sup>, Navarro EP<sup>2</sup>, Gallardo AR<sup>2</sup>, Saad MJA<sup>3</sup>, Kahn CR<sup>4</sup> - <sup>1</sup>UNICAMP - Clínica Médica, <sup>2</sup>Centro Nacional de Biotecnologia, <sup>3</sup>UNICAMP - CLINICA MEDICA, <sup>4</sup>Harvard Medical School

**Introdução:** MicroRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica por meio da inibição da tradução ou pela promoção da degradação de mRNAs. Além de suas funções intracelulares, miRNAs circulam em vesículas extracelulares, particularmente em exossomos, que constituem uma plataforma eficiente e fisiologicamente relevante para a entrega de RNA. Nosso laboratório identificou um eixo de comunicação previamente não reconhecido entre tecido adiposo e fígado, mediado por miRNAs circulantes transportados em exossomos, e descreveu motivos de sequência responsáveis por seu carregamento seletivo em pequenas vesículas extracelulares (sEVs) ou por sua retenção na célula produtora. Neste estudo, investigamos se essa via endógena pode ser explorada terapêuticamente no tratamento de doenças metabólicas de origem hepática. Como prova de conceito, focamos na aterosclerose, importante causa de morbidade no

diabetes. **Métodos:** O colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) é determinante central da aterogênese e

é rigidamente regulado pela abundância hepática do receptor de LDL.

A proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) promove a degradação do receptor de LDL,

e sua inibição reduz o colesterol LDL plasmático. Identificamos um microRNA conservado, miR-763, com potente atividade de direcionamento contra PCSK9, comparável à de

um siRNA totalmente complementar. Avaliamos os efeitos da superexpressão hepática de miR-763 em camundongos, a partir da expressão de PCSK9, dos níveis do receptor de LDL e das concentrações circulantes de colesterol LDL. Além disso, modificamos a sequência de miR-

763 para favorecer seu carregamento em sEVs, mediante a incorporação de EXOmotifs e/ou a remoção de um CELLmotif. **Resultados:** A superexpressão hepática de miR-763 reduziu a expressão de PCSK9, aumentou os níveis do receptor de LDL e diminuiu significativamente o colesterol LDL circulante, demonstrando eficácia in vivo.

As modificações de sequência introduzidas promoveram aumento expressivo do enriquecimento de miR-

763 em sEVs derivadas de adipócitos, indicando maior eficiência de incorporação e potencial aprimoramento do transporte intertecdual. **Discussão:** Nossos achados demonstram de forma consistente a relevância do miR-763 como potente regulador pós-transcricional de PCSK9. Ademais, demonstram que a entrega de miR-

763 mediada por exossomos, aliada à modificação de sua sequência, configura uma estratégia terapêutica inovadora e eficaz para o direcionamento específico de PCSK9. Em conjunto, os resultados reforçam o potencial dessa abordagem como alternativa promissora para a redução do colesterol LDL, com implicações significativas na prevenção e no tratamento da aterosclerose e

de distúrbios metabólicos associados. **Referências:** Thomou T et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*.

2017;542(7642):450-5. Garcia-Martín R et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention. *Nature*. 2022;601(7893):446-51. Agradecimentos: À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processos 2019/16858-0 e 2020/12766-1, e ao Joslin Diabetes Center pelo apoio financeiro.