

## Publication lay summary

**Daamouch S**, Blüher M, Vázquez DC, Hackl M, Hofbauer LC, Rauner M. MiR-144-5p and miR-21-5p do not drive bone disease in a mouse model of type 1 diabetes mellitus. *JBMR Plus* 2024 (accepted)

### English

People with type 1 diabetes mellitus (T1DM) are more prone to fractures, but the underlying mechanisms of diabetic bone disease remain unclear. In this study, we looked at tiny molecules called microRNAs (miRNAs), specifically miR-144-5p and miR-21-5p, which play a role in controlling oxidative stress in T1DM. We studied male mice with T1DM to see if blocking these miRNAs would help their bone health. Even though we successfully reduced these miRNAs and brought levels of the anti-oxidant Nrf2 back to normal in the bone tissue, it did not prevent diabetes or bone loss in the mice. When we checked the serum of patients with T1DM, we did not find any significant differences in miRNA levels compared to those without diabetes. In summary, blocking miR-144-5p and miR-21-5p did not stop T1DM or bone loss in mice, but it did normalize Nrf2 expression in diabetic bone tissue.

### Français

Les personnes atteintes de diabète sucré de type 1 (DT1) sont plus sujettes aux fractures, mais les mécanismes sous-jacents de la maladie osseuse diabétique ne sont pas encore élucidés. Dans cette étude, nous avons examiné de minuscules molécules appelées microARN (miARN), en particulier miR-144-5p et miR-21-5p, qui jouent un rôle dans le contrôle du stress oxydatif chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Nous avons étudié des souris mâles atteintes de DT1 pour voir si le blocage de ces miARN pouvait améliorer la santé de leurs os. Bien que nous ayons réussi à réduire ces miARN et à ramener les niveaux de l'antioxydant Nrf2 à la normale dans le tissu osseux, cela n'a pas empêché le diabète ou la perte osseuse chez les souris. Lorsque nous avons examiné le sérum des patients atteints de DT1, nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans les niveaux de miARN par rapport à ceux des patients non diabétiques. En résumé, le blocage des miR-144-5p et miR-21-5p n'a pas empêché le diabète de type 1 ni la perte osseuse chez les souris, mais il a normalisé l'expression de Nrf2 dans le tissu osseux diabétique.

### Deutsch

Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) sind anfälliger für Knochenbrüche, aber die zugrunde liegenden Mechanismen der diabetischen Knochenerkrankung bleiben unklar. In dieser Studie untersuchten wir winzige Moleküle, so genannte microRNAs (miRNAs), insbesondere miR-144-5p und miR-21-5p, die eine Rolle bei der Kontrolle des oxidativen Stresses bei T1DM spielen. Wir untersuchten männliche Mäuse mit T1DM, um herauszufinden, ob die Blockierung dieser miRNAs ihre Knochengesundheit verbessern würde. Obwohl es uns gelang, diese miRNAs zu reduzieren und die Konzentration des Antioxidans Nrf2 im Knochengewebe wieder auf ein normales Niveau zu bringen, konnten wir weder Diabetes noch Knochenschwund bei den Mäusen verhindern. Als wir das Serum von Patienten mit T1DM untersuchten, fanden wir keine signifikanten Unterschiede in den miRNA-Spiegeln im Vergleich zu denen ohne Diabetes.



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Blockierung von miR-144-5p und miR-21-5p weder T1DM noch den Knochenverlust bei Mäusen stoppte, aber die Nrf2-Expression im diabetischen Knochengewebe normalisierte.

## Español

Las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) son más propensas a las fracturas, pero los mecanismos subyacentes de la enfermedad ósea diabética siguen sin estar claros. En este estudio, nos fijamos en unas moléculas diminutas llamadas microARN (miARN), concretamente miR-144-5p y miR-21-5p, que intervienen en el control del estrés oxidativo en la DMT1. Estudiamos ratones machos con DMT1 para ver si el bloqueo de estos miARN mejoraría su salud ósea. Aunque conseguimos reducir estos miARN y normalizar los niveles del antioxidante Nrf2 en el tejido óseo, no evitamos la diabetes ni la pérdida ósea en los ratones. Cuando analizamos el suero de los pacientes con DMT1, no encontramos diferencias significativas en los niveles de miARN en comparación con los que no padecían diabetes. En resumen, el bloqueo de miR-144-5p y miR-21-5p no detuvo la DMT1 ni la pérdida ósea en ratones, pero normalizó la expresión de Nrf2 en el tejido óseo diabético.

## Dansk

Personer med type 1-diabetes mellitus (T1DM) er mere tilbøjelige til at få knoglebrud, men de underliggende mekanismer for diabetisk knoglesygdom er stadig uklare. I denne undersøgelse kiggede vi på små molekyler kaldet mikroRNA'er (miRNA'er), specifikt miR-144-5p og miR-21-5p, som spiller en rolle i kontrollen af oxidativt stress ved T1DM. Vi undersøgte hanmus med T1DM for at se, om blokering af disse miRNA'er ville hjælpe deres knoglesundhed. Selv om det lykkedes os at reducere disse miRNA'er og bringe niveauerne af antioxidanten Nrf2 tilbage til det normale i knoglevævet, forhindrede det ikke diabetes eller knogletab hos musene. Da vi undersøgte serum fra patienter med T1DM, fandt vi ingen signifikante forskelle i miRNA-niveauer sammenlignet med dem uden diabetes. Sammenfattende stoppede blokering af miR-144-5p og miR-21-5p ikke T1DM eller knogletab hos mus, men det normaliserede Nrf2-ekspressionen i diabetisk knoglevæv.

## Polski

Osoby z cukrzycą typu 1 (T1DM) są bardziej podatne na złamania, ale mechanizmy leżące u podstaw cukrzycowej choroby kości pozostają niejasne. W tym badaniu przyjrzelśmy się niewielkim cząsteczkom zwanym mikroRNA (miRNA), w szczególności miR-144-5p i miR-21-5p, które odgrywają rolę w kontrolowaniu stresu oksydacyjnego w T1DM. Badaliśmy samce myszy z T1DM, aby sprawdzić, czy blokowanie tych miRNA pomoże w zdrowiu ich kości. Mimo że udało nam się skutecznie zredukować te miRNA i przywrócić normalny poziom przeciwutleniacza Nrf2 w tkance kostnej, nie zapobiegło to cukrzycy ani utracie kości u myszy. Kiedy sprawdziliśmy surowicę pacjentów z T1DM, nie stwierdziliśmy żadnych znaczących różnic w poziomach miRNA w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Podsumowując, blokowanie miR-144-5p i miR-21-5p nie powstrzymało T1DM ani utraty kości u myszy, ale znormalizowało ekspresję Nrf2 w tkance kostnej cukrzycy.

