



## P-105 - PAPEL DEL CONTROL GLICÉMICO EN LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

F. Iannantuoni<sup>a</sup>, I. Escribano López<sup>a</sup>, A. Martínez de Marañón<sup>a</sup>, N. Díaz Morales<sup>a</sup>, E. Burgos<sup>a</sup>, M. Rocha<sup>a</sup> y V.M. Víctor González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO, Valencia. <sup>b</sup>Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

### Resumen

**Objetivos:** En los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) la activación del inflammasoma NLRP3 debida a la alteración del estado glicémico puede estar asociada a disfunción mitocondrial y a una alteración de la respuesta inmunológica. Con este estudio, nos planteamos evaluar el posible papel que ejerce el control glicémico sobre la activación del inflammasoma NLRP3 en los pacientes DM2.

**Material y métodos:** Se han reclutado 61 sujetos DM2 (25 de los cuales con una HbA1c  $\leq$  7% y 36 con HbA1c  $\geq$  8%) y 40 sujetos controles sanos ajustados por edad, sexo e IMC. Se han estudiado los parámetros antropométricos y metabólicos, y se han evaluado en leucocitos de sangre periférica los niveles de radicales libres de O<sub>2</sub> (ROS, total y mitocondrial), la posible activación del inflammasoma NLRP3 (RNA y proteínas) y los niveles de caspasa 1 (RNA). Por último, se han medido los niveles de las interleuquinas IL-1 $\beta$ , IL-12 e IL-18 (RNA y concentración en plasma).

**Resultados:** Los niveles de ROS tanto totales que mitocondriales están aumentados en la DM2 ( $p < 0,01$  en ambos grupos), presentando un mayor aumento en los ROS mitocondriales de los pacientes con HbA1c  $\geq$  8% ( $p < 0,001$ ). La expresión génica y proteica de NLRP3 disminuye en ambos grupos de diabéticos (respectivamente  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ ), acentuándose al aumentar los niveles de HbA1c ( $p < 0,01$  y  $p < 0,001$  frente a los pacientes bien controlados). De acuerdo con la mayor inhibición del inflammasoma NLRP3, se ha encontrado un descenso en los niveles de las interleuquinas IL-1 $\beta$  y IL-12 en suero ( $p < 0,01$ ) y en genes en la IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) y en la caspasa 1 ( $p < 0,01$ ), en los pacientes mal controlados comparados con los controles. Con respecto a la IL-18, se observó una tendencia a presentar menores niveles de esta citoquina a medida que aumentaba el valor de la HbA1c en los pacientes con DM2, sin embargo, no se alcanzó la significación estadística. Además, se ha observado una correlación negativa entre los niveles HbA1c y la expresión proteica de NLRP3 ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,438$ ), y la producción de IL-12 e IL-1 $\beta$  (respectivamente  $p < 0,05$ ,  $r = -0,476$  y  $p < 0,01$ ,  $r = -0,555$ ), y de la caspasa 1 ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,408$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados soportan la hipótesis que existe una relación entre un mal control glicémico y la disfunción del inflammasoma NLRP3 sugiriendo que el control glicémico juega un papel muy importante en la respuesta inmune en los pacientes DM2.

Este estudio ha sido financiado por Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y

Biomédica de la Comunidad Valenciana (UGP-15-144, UGP15-193, UGP-15-220), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, “Una manera de hacer Europa”), Instituto de Salud Carlos III (PI16/1083, PI16/00301, FI14/00125, FI17/00126, CD17/00287, CB06/04/0071), Conselleria de Sanidad y Salud Pública de la Comunidad Valenciana (CPII16/00037, CES10/030) y Generalitat Valenciana (GRISOLIAP/2016/015).