



## CO-047 - LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 PRESENTAN MAYOR INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIAL Y MAYOR EXPRESIÓN DE SIRTUINA 6

F. Canet<sup>a</sup>, P. Díaz Pozo<sup>a</sup>, A. Martínez de Marañón Peris<sup>a</sup>, Z. Abad Jiménez<sup>a</sup>, R. Falcón Tapiador<sup>a</sup>, M. Rocha Barajas<sup>a</sup> y V. Víctor González<sup>a,2</sup>

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

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde del 5-10% del total de casos de diabetes a nivel mundial, y las complicaciones cardiovasculares (CCV) son la principal causa de mortalidad en estos pacientes. La hiperglicemia es un factor importante en el desarrollo de CCV al inducir estrés oxidativo e inflamación. Las sirtuinas son enzimas que recientemente han ganado atención como moduladores de la homeostasis celular, y están relacionadas con el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades como el cáncer y las CCV. SIRT6 se caracteriza por su papel protector frente a la inflamación, el envejecimiento vascular y el desarrollo de aterosclerosis. El objetivo de este estudio fue el de identificar correlaciones entre parámetros de la interacción leucocito-endotelio y la expresión de SIRT6 en pacientes con DM1. En este estudio se reclutaron 26 pacientes controles sanos y 22 pacientes con DM1. De todos los participantes, se obtuvieron parámetros antropométricos y muestras de sangre para análisis bioquímicos y moleculares. En el suero se determinaron niveles de las moléculas de adhesión leucocitaria Selectina-P, VCAM1 e ICAM1 mediante Luminex 200. Para evaluar la interacción de los leucocitos con el endotelio, se utilizó un modelo *ex vivo* y un sistema de perfusión de leucocitos en cámara de flujo paralelo, y se obtuvieron datos acerca del rodamiento, velocidad y adhesión leucocitaria. Finalmente, se evaluó la expresión proteica de SIRT6 en los leucocitos mediante Western Blot. Como se esperaba, los pacientes con DM1 presentaban mayores niveles de glucosa en sangre y HbA1c-DCCT en comparación a los controles ( $p < 0,001$  ambos). Los leucocitos provenientes de pacientes con DM1 tenían mayores interacciones leucocito-endotelio, al observar una menor velocidad de rodamiento de los PMNs ( $p < 0,001$ ), mayor flujo de PMNs en rodamiento ( $p < 0,01$ ) y mayor adhesión de los PMNs a las células endoteliales ( $p < 0,001$ ), en comparación a los controles. Paralelamente, se encontraron mayores cantidades de las moléculas de adhesión leucocitaria Selectina-P ( $p < 0,05$ ), VCAM1 ( $p < 0,05$ ) e ICAM1 ( $p < 0,001$ ) en el suero de los pacientes con DM1. Con respecto a SIRT6, los leucocitos de los pacientes diabéticos mostraban una mayor expresión relativa de esta proteína ( $p < 0,001$ ). La expresión de SIRT6 se correlacionó negativamente con la velocidad de rodamiento de los PMNs ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) y de forma positiva con el flujo de PMNs en rodamiento ( $r = 0,730$ ,  $p < 0,05$ ) y los PMNs adheridos al endotelio ( $r = 0,619$ ), aunque esta última sin llegar a la significancia estadística ( $p = 0,075$ ). En conclusión, los leucocitos de pacientes con DM1 presentan mayores interacciones leucocito-endotelio y expresión proteica de SIRT6.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado por los siguientes proyectos PI19/0838, PI19/0437, PROMETEO/2019/027 y ERDF "A way to build Europe" y por las siguientes becas

GRISOLIAP/2019/091, ACIF/2020/370, FI17/00126, FI17/00144 y PTA2017-14355-I.