



Endocrinología y Nutrición



6 - EFECTOS DE LA INSULINA SOBRE LA SIRTUÍNA 6

M. Gutiérrez-Salmerón^a, A. Chocarro-Calvo^b, J.M. García-Martínez^a, A. de la Vieja^c y C. García-Jiménez^a

^aFacultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España. ^bLudwig Institute for Cancer Research. Oxford University. Reino Unido. ^cÁrea de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Resumen

Introducción: La población diabética tiene mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal, que puede atribuirse a niveles elevados de insulina y/o glucosa. La hiperglucemia favorece el desarrollo tumoral a través de mecanismos tanto sistémicos como directos sobre células tumorales, potenciando la proliferación y migración tumorales así como la acetilación de cromatina. Las moléculas que relacionan el metabolismo de la glucosa con el desarrollo tumoral se desconocen. La familia SIRT de desacetilasas impacta directamente en longevidad y cáncer. SIRT6 posee actividad ADP-ribosilasa, importante en la reparación de roturas del ADN además de actividad desacetilasa. El silenciamiento de SIRT6 en ratones favorece la formación y crecimiento de tumores y provoca hipoglucemia e hipoinsulinemia sugiriendo un importante papel en la conexión del metabolismo de la glucosa con la progresión tumoral. Se desconoce si las condiciones metabólicas y hormonales de la diabetes alteran a la SIRT6.

Objetivos: Comparar en células de colon tumorales (HCT116) y sanas (CCD18-Co) los efectos de la glucosa y/o de la insulina sobre SIRT6. Analizar las consecuencias sobre la vía de señalización del receptor de insulina (IR).

Métodos: Estimulación celular con glucosa y/o insulina. Análisis mediante qPCR, Western-Blot e inmunofluorescencia de los niveles de SIRT6, IR y sus dianas.

Resultados: La hiperglucemia aumenta los niveles de SIRT6 e IR pero lo desensibiliza, disminuyendo la señalización por PI3K/Akt. La insulina disminuye los niveles de SIRT6 en hiperglucemia.

Conclusiones: La inducción de SIRT6 por glucosa podría representar un mecanismo para aumentar la capacidad de reparación del DNA al aumentar la proliferación. La disminución de los niveles de SIRT6 por insulina en hiperglucemia podría mediar el riesgo aumentado de aparición de tumores en pacientes diabéticos.