



## P-102 - PAPEL DEL ANTIOXIDANTE MITOCONDRIAL SS-31 SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO, ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y AUTOFAGIA EN LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES PROCEDENTES DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

I. Escribano López, A.M. de Marañón Peris, N. Díaz Morales, F. Iannantuoni, E. Burgos Morón, M. Rocha Barajas y V.M. Víctor González

Hospital Universitario Doctor Peset, FISABIO, Valencia.

### Resumen

**Objetivos:** La diabetes tipo 2 (DM2) es un grave problema de salud mundial con proporciones epidémicas y supone uno de los principales retos para la salud pública en pleno siglo XXI. Son necesarias, por tanto, nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento y prevención de esta enfermedad y las múltiples complicaciones asociadas a ella. En la actualidad, el desarrollo de nuevos agentes dirigidos a la mitocondria tales como el péptido con diana en la mitocondria SS-31, despiertan mucho interés debido al papel clave que juega la disfunción mitocondrial en dicha patología. Por ello, en el presente estudio, nos planteamos evaluar los posibles efectos beneficiosos del SS-31 sobre el estrés oxidativo, estrés de retículo endoplasmático (RE) y la autofagia en leucocitos polimorfonucleares (PMNs) de pacientes con DM2, mecanismos moleculares fundamentales para el tratamiento de dicha enfermedad.

**Material y métodos:** La población de estudio incluyó 61 pacientes con DM2 y 53 controles. Estudiamos los parámetros antropométricos y metabólicos, y aislamos los PMNs para evaluar si el tratamiento *in vitro* con SS-31 presentaba efectos beneficiosos sobre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y los niveles de calcio, a través de microscopía de fluorescencia, y sobre la expresión de marcadores de RE (GRP78, CHOP, P-eIF2?) y autofagia (BECN1, LC3II/I y p62) mediante Western Blot y PCR.

**Resultados:** Los pacientes con DM2 presentaron niveles elevados de ERO, calcio y marcadores de ER (GRP78, CHOP, P-eIF2?) en comparación con los sujetos control, e interesantemente el tratamiento con SS-31 los redujo de forma significativa. Además, SS-31 también redujo los parámetros de autofagia que se encontraban incrementados en los pacientes con DM2 (BECN1, LC3II/I) y restauró los bajos niveles de p62 observados en estos pacientes hasta los niveles observados en la población control.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento con SS-31 ejerce potenciales beneficios terapéuticos sobre los PMNs de pacientes con DM2 modulando la función mitocondrial, disminuyendo el estrés de RE y la autofagia.

El presente 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) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, “Una manera de hacer Europa”), Menarini S.A. (“unrestricted grant”), el Instituto de Salud Carlos III (PI16/1083, PI16/00301, FI14/00125, FI17/00126, CD17/00287) junto a la Conselleria de Sanidad y Salud Pública de la Comunidad Valenciana (CPII16/00037, CES10/030) y la

