



## 6000-12. LA ALBÚMINA GLICADA AUMENTA LA PRODUCCIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO EN EL ENDOTELIO MEDIANTE LA ACTIVACIÓN DEL NF-KB Y EL DESACOPLAMIENTO DE LA SINTASA ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL

Bruno Kotska Rodiño Janeiro, Sergio Raposeiras-Roubin, Mercedes González-Peteiro, Rafael Ucieda-Somoza, José Ramón González-Juanatey y Ezequiel Álvarez-Castro del Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS) (A Coruña), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña y Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña).

### Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad que está muy relacionada con los problemas vasculares. El aumento en las concentraciones de glucosa hace que se modifiquen las proteínas por glicación no enzimática. El producto de glicación más abundante en el plasma es la albúmina glicada (gHSA). Se ha relacionado a la gHSA con problemas renales, retinales y vasculares asociados a la diabetes. Recientemente nuestro laboratorio ha descrito que la gHSA aumenta el estrés oxidativo a través de un aumento de las subunidades de la NADPH oxidasa en células de vena umbilical humana (HUVEC). Nuestro objetivo fue estudiar el mecanismo molecular de este efecto y obtener herramientas para el tratamiento de los problemas vasculares diabéticos. Estudiamos la producción extracelular de ROS de HUVEC por el método de reducción del citocromo c. La expresión de ARNm de Nox4 fue estudiada mediante RT-PCR. Las HUVEC fueron tratadas con HSA (25  $\mu$ g/mL) o gHSA (25  $\mu$ g/mL) y los inhibidores de la eNOS (L-NAME; 100  $\mu$ M) y del NF-kB (BAY11-7082; 2  $\mu$ M) durante 4 horas. El tratamiento con BAY11-7082 (2  $\mu$ M) suprimió de forma significativa el incremento de la expresión de Nox4 inducido por gHSA ( $1,25 \pm 0,10$  de cambio relativo de Nox4 con respecto a HSA para gHSA vs  $0,83 \pm 0,10$  de cambio relativo de Nox4 con respecto a HSA para gHSA+BAY11-7082,  $p < 0,05$ ,  $n = 5$ ). En HUVEC tratadas con gHSA se observó una activación de la subunidad de NF-kB, p65. En presencia de BAY11-7082 se perdió el aumento significativo de la producción de ROS extracelular inducido por gHSA ( $0,96 \pm 0,07$  para la razón gHSA+BAY11-7082/HSA vs  $1,10 \pm 0,04$  para la razón gHSA/HSA,  $p < 0,05$ ,  $n = 5$ ). El tratamiento con L-NAME indica que la eNOS se encuentra desacoplada en presencia de la gHSA. La gHSA aumentó la expresión de Nox4 a través de la activación de NF-kB. Sin embargo, la inhibición de NF-kB disminuye la producción de ROS pero no de manera significativa y esto puede deberse a un aporte adicional de ROS generado por el desacoplamiento de la eNOS inducido por la gHSA.