



Revista Española de Cardiología



4. EFECTO MODULADOR DE SEMAGLUTIDA EN LA SECRECIÓN DE EXOSOMAS DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y SUBCUTÁNEO E INFLAMACIÓN EN CÉLULAS ENDOTELIALES Y NEUTRÓFILOS

David Sánchez López¹, Adán Lestegás Soto¹, Xocas Vázquez Abuín¹, David García Vega², Juan Evaristo Viñuela Roldán³, José Manuel Martínez Cereijo⁴, Laura Reija López⁴, Ángel Luis Fernández González⁴, José Ramón González Juanatey⁵ y Sonia Eiras Penas⁶

¹Cardiología Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁴Servicio de Cirugía Cardíaca. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España y ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Resumen

Introducción y objetivos: La obesidad se ha incrementado en los últimos años, con consecuencias en la diabetes y otras comorbilidades. Así, 1 de cada 3 pacientes diabéticos padecen enfermedad cardiovascular (ECV) y los pacientes obesos tienen un 95% de riesgo de insuficiencia cardíaca y, consecuentemente, de muerte. El perfil proinflamatorio de la grasa epicárdica (EAT) participa de este mecanismo fisiopatológico. Nuevos tratamientos basados en los agonistas de receptor de GLP-1 (GLP1-RA) como semaglutida han demostrado ser beneficiosos para el tratamiento de la ECV ya que reducen el peso corporal y la aterogénesis.

Métodos: Se utilizaron biopsias de grasa epicárdica (EAT) y subcutánea (SAT) de pacientes sometidos a cirugía cardíaca tras consentimiento informado. La expresión de receptores del GLP-1 fueron confirmadas por qPCR. El cargo proteico de los exosomas secretados por dichos tejidos tras el tratamiento con o sin insulina, Semaglutida o semaglutida e insulina fue caracterizado mediante TripleTOF. Se estudió el efecto del fármaco en la modulación de proteínas de adhesión, actividad migratoria y de adhesión mediante un dispositivo microsol, citometría de flujo y ensayo preclínico de neutrófilos y células endoteliales de aorta (HAEC) expuestos a niveles altos de glucosa y quimioatrayentes. Los efectos de semaglutida en la angiogénesis *in vitro* se estudiaron en HAEC de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

Resultados: El tejido adiposo y neutrófilos expresaron receptores para GLP-1. No observamos diferencias en el cargo de los exosomas después del tratamiento con semaglutida en EAT. Sin embargo, el tratamiento junto con insulina potenciaba la secreción de exosomas liberados por SAT conteniendo ANXA5, FABP4, GSN, SERPINF1 y PRDX1. El cotratamiento de FABP4 con semaglutida favorecía la angiogénesis en HAECs ($p = 0,0353$). Por el contrario, en neutrófilos modulaba la expresión de la molécula de adhesión CD11b ($p = 0,0482$) inducida por FABP4 o quimioatrayentes, la actividad migratoria y la adhesión a las HAEC ($p = 0,0148$) tratadas con alta glucosa (22,2 mM).

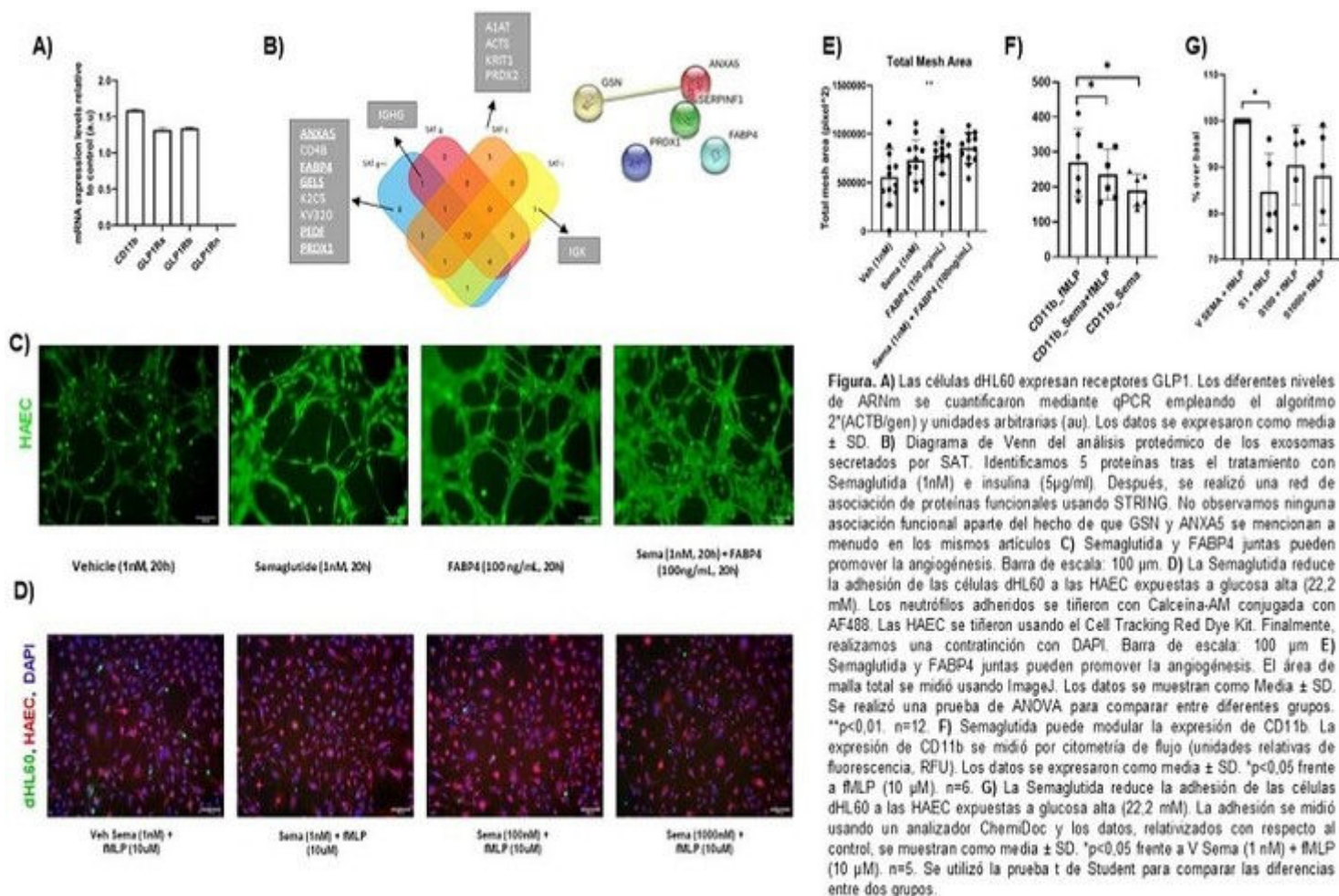


Figura. A) Las células dHL60 expresan receptores GLP1. Los diferentes niveles de ARNm se cuantificaron mediante qPCR empleando el algoritmo 2^{-Δ(CTB/gen)} y unidades arbitrarias (au). Los datos se expresaron como media ± SD. **B)** Diagrama de Venn del análisis proteómico de los exosomas secretados por SAT. Identificamos 5 proteínas tras el tratamiento con Semaglutida (1nM) e insulina (5μg/ml). Después, se realizó una red de asociación de proteínas funcionales usando STRING. No observamos ninguna asociación funcional aparte del hecho de que GSN y ANXA5 se mencionan a menudo en los mismos artículos. **C)** Semaglutida y FABP4 juntas pueden promover la angiogénesis. Barra de escala: 100 μm. **D)** La Semaglutida reduce la adhesión de las células dHL60 a las HAEC expuestas a glucosa alta (22.2 mM). Los neutrófilos adheridos se tiñeron con Calceína-AM conjugada con AF488. Las HAEC se tiñeron usando el Cell Tracking Red Dye Kit. Finalmente, realizamos una contratinción con DAPI. Barra de escala: 100 μm. **E)** Semaglutida y FABP4 juntas pueden promover la angiogénesis. El área de malla total se midió usando ImageJ. Los datos se muestran como Media ± SD. Se realizó una prueba de ANOVA para comparar entre diferentes grupos. **p<0.01, n=12. **F)** Semaglutida puede modular la expresión de CD11b. La expresión de CD11b se midió por citometría de flujo (unidades relativas de fluorescencia, RFU). Los datos se expresaron como media ± SD. *p<0.05 frente a RMLP (10 μM), n=6. **G)** La Semaglutida reduce la adhesión de las células dHL60 a las HAEC expuestas a glucosa alta (22.2 mM). La adhesión se midió usando un analizador ChemiDoc y los datos, relativizados con respecto al control, se muestran como media ± SD. *p<0.05 frente a V Sema (1 nM) + RMLP (10 μM), n=5. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las diferencias entre dos grupos.

Conclusiones: Semaglutida modifica la actividad endocrina de SAT y la actividad inflamatoria y aterogénica de neutrófilos potenciada por el marcador de adiposidad FABP4, quimioatrayentes y niveles altos de glucosa. Estos resultados sugieren un nuevo mecanismo protector de semaglutida en el sistema celular cardiovascular humano.