



## 8. ALTOS NIVELES DE FABP4 PLASMÁTICOS, ASOCIADOS A ÁREAS DE BAJO VOLTAJE, PROMUEVEN LA FIBROSIS Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA EPICÁRDICA

Xocas Vázquez Abuín<sup>1</sup>, Xiaoran Fu<sup>1</sup>, David Sánchez López<sup>1</sup>, Marinela Couselo Seija<sup>1</sup>, José Nicolás López Canoa<sup>2</sup>, José Manuel Martínez Cereijo<sup>3</sup>, Laura Reija López<sup>3</sup>, Ángel Luis Fernández González<sup>3</sup>, José Ramón González Juanatey<sup>4</sup>, Moisés Rodríguez Mañero<sup>2</sup> y Sonia Eiras Penas<sup>1</sup>

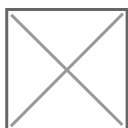
<sup>1</sup>Cardiología Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>2</sup>Área Cardiovascular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>3</sup>Departamento de Cirugía Cardíaca. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España y <sup>4</sup>Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Niveles plasmáticos elevados de FABP4 se relacionaron con el volumen de grasa epicárdica en pacientes con fibrilación auricular persistente. FABP4 puede liberarse en la diferenciación de adipocitos y macrófagos, que pueden estar implicados en la fibrosis.

**Métodos:** Se analizaron los niveles periféricos de FABP4 y galectina-3 en pacientes con fibrilación auricular sometidos a aislamiento de las venas pulmonares (PVI) (n = 299) tras consentimiento informado. Durante la intervención, las áreas de bajo voltaje (LVA) se evaluaron mediante un mapeo de voltaje electroanatómico invasivo (EAM). El tejido adiposo epicárdico y subcutáneo (n = 6) fue obtenido de pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto. Las células estromales se aislaron mediante digestión con colagenasa, cultivadas y tratadas con y sin 100 ng/ml de FABP4 y/o 30 ng/ml de galectina-3 durante 24 horas. La proliferación y migración fueron observadas mediante un ensayo de cicatrización; la actividad mitocondrial fue estudiada mediante un ensayo de MTT; y el consumo de glucosa y lactato fue detectado por ensayos de colorimetría y fluorescencia, respectivamente. La expresión genética se evaluó mediante PCR en tiempo real.

**Resultados:** El análisis de regresión lineal determinó que los principales predictores independientes de LVA eran la edad, el área de la aurícula izquierda y los niveles de FABP4. Los estudios preclínicos *in vitro* demostraron que FABP4, a una alta concentración (100 ng/ml), indujo fibrosis en células estromales epicárdicas (p = 0,0039) y subcutáneas (p = 0,0009), apoyado por el ensayo de cicatrización y el incremento de la expresión de genes asociados a fibroblastos (COL1A2, VIM, TGF- $\beta$ 1). Aunque altas concentraciones de FABP4 modulaban los niveles proteicos y la expresión de genes del metabolismo lipídico (CPT1, FASN, ATGL), en el estroma del tejido adiposo epicárdico (EAT), su efecto potenciador del metabolismo glucídico sin la producción de lactato (p 0,0001), sugería un posible mecanismo asociado a la fibrosis epicárdica.



**Conclusiones:** Altos niveles plasmáticos de FABP4 son predictores de LVA. Su efecto en la fibrosis epicárdica y metabolismo glucídico sugiere un posible mecanismo explicativo de dicha asociación. Aunque se requieren futuros estudios, la modulación del efecto o producción de FABP4 podría proteger frente al remodelado auricular y prevenir la perpetuación de la FA.