



4004-5. SEMAGLUTIDA MODULA EL FENOTIPO PROINFLAMATORIO DE NEUTRÓFILOS INDUCIDO POR NIVELES SUPRAFISIOLÓGICOS DE LA ADIPOQUINA FABP4 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

David Sánchez López¹, David García Vega², Rumeysa Basdas¹, Xiaoran Fu¹, José Ramón Núñez Caamaño³, Saja Al-Rubaye¹, Juan Evaristo Viñuela Roldán², Laura Reija López², José Manuel Martínez Cereijo², Ángel Luis Fernández González², José Ramón González Juanatey⁴ y Sonia Eiras Penas³

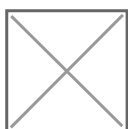
¹Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña), España y ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, CIBERCV, ISCIII, Madrid, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Resumen

Introducción y objetivos: El incremento en la adiposidad epicárdica disfuncional es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) ya que esta produce proteínas proinflamatorias que actúan de forma paracrina, como FABP4. Semaglutida, agonista del receptor GLP-1, reduce el peso corporal en pacientes con y sin ECV, sin embargo, se desconoce su efecto modulador en los mecanismos fisiopatológicos inflamatorios inducidos por dicha adiposidad.

Métodos: Se incluyeron 105 pacientes sometidos a cirugía cardiaca en los que se determinaron los niveles plasmáticos de FABP4 mediante Luminex. Los neutrófilos aislados se caracterizaron fenotípicamente o mediante transcriptómica por citometría de flujo (FACS, n = 11) o PCR en tiempo real (n = 105). Su regulación y funcionalidad con la adipoquina FABP4 (100 ng/ml), semaglutida (1 nM) o ambas también se estudió en células HL-60 diferenciadas a neutrófilo (dHL-60) mediante a) ensayos de *burst* respiratorio usando dihidrorodamina 123 y b) adhesión a células endoteliales coronarias. Se estudió la asociación de los niveles plasmáticos de FABP4 con el fenotipo neutrofílico. Finalmente, estudiamos la regulación de los niveles de FABP4 en pacientes tratados durante 6 meses con semaglutida.

Resultados: Los ensayos *in vitro* demostraron modificación del fenotipo de neutrófilos por concentraciones suprafisiológicas de FABP4 en pacientes con patología cardiovascular, disminuyendo la expresión de CD88 (p = 0,006) y CXCR2 (p = 0,02). Esto mismo fue validado en el modelo preclínico celular (p = 0,01), en el cual también se observó un incremento en el marcador CD11b (p = 0,04), lo que podría explicar la mayor tasa de adhesión neutrófilo-endotelio coronario (p = 0,04). El cotratamiento con semaglutida modulaba este fenotipo y el *burst* respiratorio. Los estudios de asociación determinaron la relación entre los niveles plasmáticos de FABP4 y el fenotipo de neutrófilos en pacientes con patología cardiovascular (p = 0,003). Sin embargo, tras el tratamiento con semaglutida los niveles de FABP4 se redujeron en el 50% de los pacientes estudiados.



DSL.

Conclusiones: Niveles suprafisiológicos de FABP4 modifican el fenotipo proinflamatorio de pacientes con enfermedad cardiovascular con consecuencias en su adhesión al endotelio coronario. La modulación de los niveles de FABP4 por semaglutida podría sugerir un mecanismo protector frente a la adiposidad y la inflamación coronaria.