



## 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 López<sup>1</sup>, Adán Lestegás Soto<sup>1</sup>, Xocas Vázquez Abuín<sup>1</sup>, David García Vega<sup>2</sup>, Juan Evaristo Viñuela Roldán<sup>3</sup>, José Manuel Martínez Cereijo<sup>4</sup>, Laura Reija López<sup>4</sup>, Ángel Luis Fernández González<sup>4</sup>, José Ramón González Juanatey<sup>5</sup> y Sonia Eiras Penas<sup>6</sup>

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



**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.