



5011-9. SEMAGLUTIDA MODULA ADIPOGÉNESIS EPICÁRDICA PROINFLAMATORIA Y SUS EFECTOS PARACRINOS EN CARDIOMIOCITOS ATRIALES

Rumeysa Basdas¹, David Sánchez-López¹, José Ramón Núñez Caamaño², Xiaoran Fu¹, Saja Al-Rubaye¹, José Manuel Martínez-Cereijo³, Ángel L. Fernández³, Laura Reija³, Alba Cabaleiro⁴, Susana Belén Bravo², José Ramón González-Juanatey⁵ y Sonia Eiras⁶

¹Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁴Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, CIBERCV, ISCIII, Madrid, Santiago de Compostela (A Coruña), España y ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), CIBERCV, ISCIII, Madrid, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Resumen

Introducción y objetivos: La acumulación de la adiposidad inflamatoria en el epicardio promueve acidificación extracelular y efectos paracrinós deletéreos sobre el miocardio. Aunque semaglutida reduce peso, se desconoce el efecto directo de semaglutida, en este proceso de diferenciación.

Métodos: Se utilizaron tejido adiposo epicárdico (EAT) y subcutáneo (SAT) de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De 65 pacientes incluidos, muestras de 48 fueron estudiados para el análisis de expresión y metabolismo mediante PCR en tiempo real y ensayos colorimétricos. Muestras de 17 pacientes fueron utilizadas para cultivar células estromales e inducir adipogénesis durante 15 días con/sin semaglutida 1 nM. Al finalizar, se determinó la presencia de adipogénesis mediante tinción lipídica, se analizaron cambios génicos mediante PCR en tiempo real y cambios diferenciales proteicos mediante TripleTOF. Los niveles de acidificación extracelular se estudiaron mediante Seahorse XF96. Su efecto paracrino se estudió sobre cardiomiocitos auriculares derivados de hiPSC (hiPSC-aCM) durante 30 horas, determinando en tiempo real la tasa de proliferación y expresión génica de marcadores natriuréticos, canales iónicos y contráctiles.

Resultados: Nuestros resultados mostraron que el EAT de pacientes con patología cardiovascular tenían una mayor actividad glicolítica, basado en el consumo de glucosa e incremento de lactato extracelular que el SAT. Esto podría explicarse por la mayor presencia de neutrófilos, tal como determinaban los niveles de DEFA3. Tras comprobar la expresión del receptor GLP1 en las células estromales, se identificó mayor adipogénesis en aquellas procedentes de SAT, así como los niveles de factores de transcripción de diferenciación y marcador macrófagos-CD68. La inducción de adipogénesis en presencia de semaglutida modulaba los niveles de marcadores de adipogénesis inflamatorios, como FABP4 o IL-6, la acidificación extracelular en las células epicárdicas y modificaba el proteoma, destacando la normalización de los niveles de caveolina 1. Su efecto paracrino mostró cambios en el canal de potasio dependiente del calcio en cardiomiocitos auriculares.



Resumen gráfico del flujo de trabajo y los resultados.

Conclusiones: Estos resultados sugieren un efecto directo de Semaglutida sobre la adipogénesis inflamatoria en células estromales epicárdicas con regulación paracrina sobre células miocárdicas.