



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

Xocas Vázquez Abuín¹, Xiaoran Fu¹, David Sánchez López¹, Marinela Couselo Seija¹, José Nicolás López Canoa², José Manuel Martínez Cereijo³, Laura Reija López³, Ángel Luis Fernández González³, José Ramón González Juanatey⁴, Moisés Rodríguez Mañero² y Sonia Eiras Penas¹

¹Cardiología Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Área Cardiovascular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Departamento de Cirugía Cardíaca. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España y ⁴Cardiología. 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- β 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.

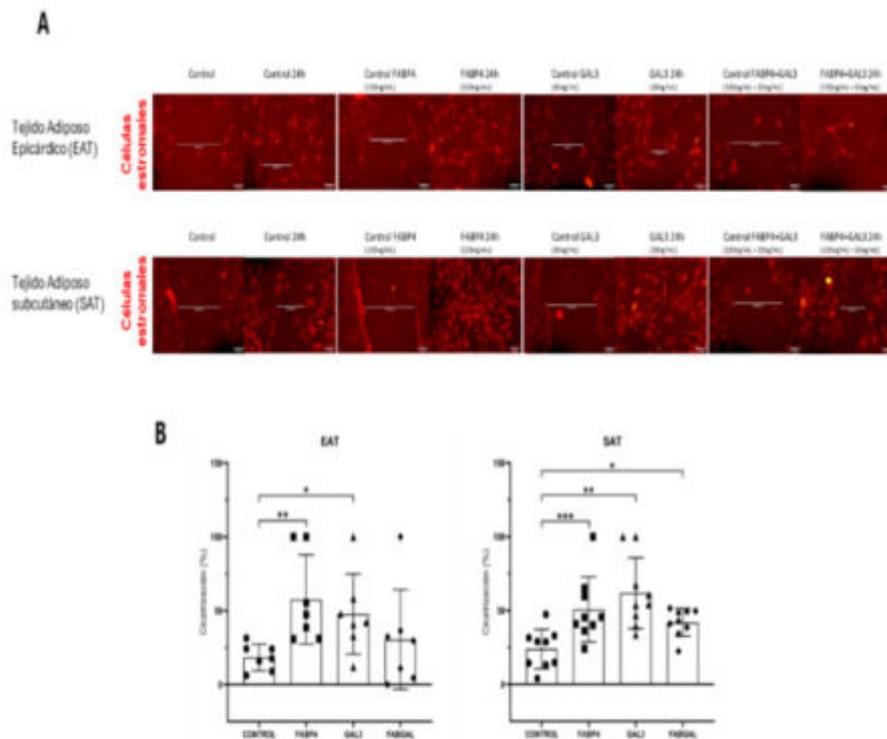


Figura 1. Células estromales de tejido adiposo epicárdico (EAT) (n=6) y tejido adiposo subcutáneo (SAT) (n=5) tratadas con 100 ng/mL de FABP4, 30 ng/mL de galectina-3 y ambas proteínas (FABGAL) durante 24 horas. FABP4 y galectina-3 parecen inducir fibrosis (proliferación y migración) estudiada mediante **A)** ensayo de cicatrización. **B)** Porcentaje de cicatrización celular en un ensayo de cicatrización después de tratamiento. Barras de escala: 100 μ m. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (SD). La prueba de normalidad se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando los datos no se ajustaban a la prueba de normalidad, se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se utilizó la prueba t de Student para comparar la diferencia entre el control y los tratamientos. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente al control (sin tratamiento).

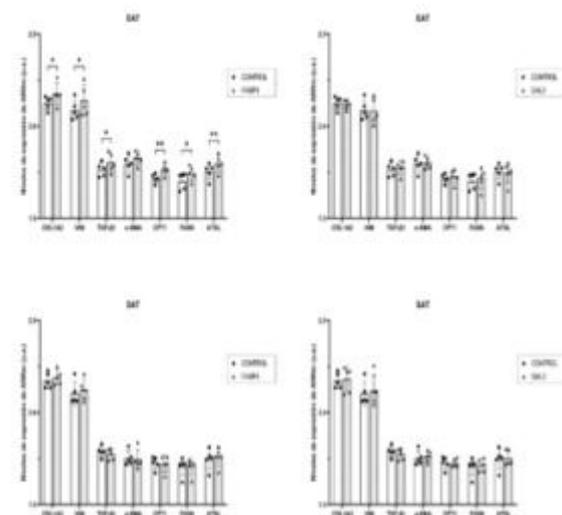


Figura 2. Células estromales de tejido adiposo epicárdico (EAT) (n=6) y tejido adiposo subcutáneo (SAT) (n=5) tratadas con 100 ng/mL de FABP4, 30 ng/mL de galectina-3 y ambas proteínas (FABGAL) durante 24 horas. Cuantificación de la expresión génica (u.a.) mediante PCR en tiempo real. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (SD). La prueba de normalidad se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando los datos no se ajustaban a la prueba de normalidad, se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se utilizó la prueba t de Student para comparar la diferencia entre el control y los tratamientos. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente al control (sin tratamiento).

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.