



6008-8. EFECTOS DEL MARCADOR ADIPOCITARIO FABP4 SOBRE LA COMPOSICIÓN LIPÍDICA EN CARDIOMIOCITOS AURICULARES DERIVADOS DE HIPSC

Marinela Couselo Seijas¹, María Gómez Lázaro², José Nicolás López Canoa³, Moisés Rodríguez Mañero³, José Ramón González Juanatey³ y Sonia Eiras Penas¹

¹Grupo de Cardiología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), ²Grupo de Bioimagen del Instituto de Investigación e Innovación en salud (i3s), Oporto y ³Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Resumen

Introducción y objetivos: Se ha descrito el aumento de la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4) en células estromales del tejido adiposo epicárdico (TAE) de pacientes con fibrilación auricular (FA) persistente de larga duración. Además, sus niveles plasmáticos mostraron ser buenos predictores de recurrencia de FA. Esto, junto al efecto cardiodepresivo de FABP4 demostrado en cardiomiocitos (CM) ventriculares de ratas, nos ha llevado a estudiar el efecto de esta adipoquina en CM auriculares humanos.

Métodos: En este proyecto, utilizamos microespectroscopia Raman confocal para investigar los cambios moleculares en CM auriculares derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC) tratados con proteína FABP4 a 10 y 100 ng/ml durante cuatro días. Desarrollamos un modelo basado en el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales ortogonales (OPLS-DA) utilizando espectros Raman de 118 CM auriculares. Se utilizaron las puntuaciones del VIP > 1 del modelo, junto a otros análisis estadísticos para identificar los picos del espectro Raman promedio diferenciales.

Resultados: Los picos Raman más distinguibles se encontraron entre los núcleos de los CM auriculares control y los tratados con FABP4 a 10 ng/ml ($R^2Y = 0,915$) ($n = 78$ espectros). Las diferencias de los espectros promedio se atribuyeron principalmente a la región de longitud de onda más alta ($2.800-3.000\text{ cm}^{-1}$), atribuida principalmente al perfil de lípidos y proteínas. Tras el análisis de picos Raman específicos atribuidos a lípidos en la literatura (3.009 cm^{-1} , 1.659 cm^{-1} , 1.441 cm^{-1} y 1.303 cm^{-1}), observamos una tendencia a disminuir la intensidad de la banda a 3.009 cm^{-1} (de ácidos grasos) en el perfil de las células tratadas con FABP4 a 10 ng/ml en comparación con las células control. En contraposición, la concentración elevada (100 ng/ml) de FABP4 mostró una tendencia a aumentar la intensidad de las bandas asociadas principalmente a lípidos.

Resultados del OPLS-DA obtenidos para las diferentes comparaciones de los espectros de núcleos de CM auriculares derivados de hiPSC

R2X	R2Y	Q2	t1	RMSEE	pre	ort	pR2Y	pQ2
-----	-----	----	----	-------	-----	-----	------	-----

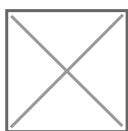
Espectro Raman promedio de núcleos de CM auriculares de hiPSC

Control vs FABP4 10 ng/ml	0,099	0,915	0,246	3%	0,149	1	1	0,1	0,05
---------------------------	-------	-------	-------	----	-------	---	---	-----	------

Control vs FABP4 100 ng/ml	0,117	0,863	0,216	4%	0,188	1	1	0,65	0,05
----------------------------	-------	-------	-------	----	-------	---	---	------	------

FABP4 10 ng/ml vs FABP4 100 ng/ml	0,092	0,881	-0,01	2%	0,176	1	1	0,5	0,2
-----------------------------------	-------	-------	-------	----	-------	---	---	-----	-----

Resultados de los espectros Raman recolectados para los intervalos de 400 a 1.800 cm^{-1} y de 2.650 a 3.100 cm^{-1} de las muestras. Todas las comparaciones presentaron varianzas moderadas explicadas por el modelo (1 ? R2Y ? 0,67).



Espectros Raman de CM auriculares derivados de hiPSC (a) y resultados del OPLS-DA de los núcleos (b, c,d).

Conclusiones: FABP4 modifica la composición intracelular de CM auriculares derivados de hiPSC, pudiendo alterar su flujo metabólico a través de modificaciones en el contenido de lípidos. La dependencia del ligando de FABP4 sobre el efecto en el comportamiento de CM requiere una mayor aclaración para seleccionar el mejor enfoque para utilizar esta molécula en el contexto de la FA.