



## 5. EL FÁRMACO CARDIOPROTECTOR SERELAXINA REGULA EL LIPIDOMA, EL METABOLISMO LIPÍDICO Y EL PERFIL INFLAMATORIO EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL DE RATA

Alana Aragón-Herrera<sup>1</sup>, Sandra Feijóo-Bandín<sup>1</sup>, Laura Anido-Varela<sup>1</sup>, Xocas Vázquez Abuín<sup>9</sup>, Sandra Moraña-Fernández<sup>2</sup>, Estefanía Tarazón<sup>3</sup>, Esther Roselló-Lletí<sup>3</sup>, Manuel Portolés<sup>3</sup>, Javier García-Seara<sup>4</sup>, José Seijas<sup>5</sup>, Diego Rodríguez-Penas<sup>5</sup>, Daniele Bani<sup>6</sup>, Oreste Gualillo<sup>7</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>8</sup> y Francisca Lago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y Xerencia de Xestión Integrada de Santiago XXIS/SERGAS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>2</sup>Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>3</sup>Unidad Cardiocirculatoria. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe IIS La Fe y CIBERCV, Valencia, España, <sup>4</sup>Unidad de Arritmia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>5</sup>Unidad de Ensayos Clínicos del Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>6</sup>Unidad de Investigación en Histología y Embriología, Departamento de Medicina Clínica y Experimental. Universidad de Florencia, Florencia Toscana, Italia, <sup>7</sup>Grupo de Investigación de Interacciones Neuroendocrinas en Enfermedades Reumáticas e Inflamatorias Neirid. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y Xerencia de Xestión Integrada de Santiago XXIS/SERGAS, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>8</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España y <sup>9</sup>Departamento de Cardiología Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, (A Coruña), España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La serelaxina es un fármaco con una elevada eficacia terapéutica en enfermedad cardiovascular. Debido a la relación entre la disfunción del tejido adiposo visceral y el desarrollo de patologías cardiovasculares, el papel de relaxina-2 en la fisiología de los adipocitos y en la secreción de adipocinas, podría hipotetizarse que serelaxina regule el metabolismo del tejido adiposo visceral. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de serelaxina sobre el metabolismo lipídico del tejido visceral de rata.

**Métodos:** Se trataron ratas Sprague-Dawley con 0,4 mg/kg/día de serelaxina durante 14 días usando bombas osmóticas. El perfil lipídico del tejido adiposo visceral de rata se analizó con cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas. Mediante PCR se determinaron los niveles de mRNA de las enzimas lipolíticas hormone-sensitive lipase (HSL) y adipose triglyceride lipase (ATGL), del transportador de ácidos grasos Cd36 y el factor de necrosis tumoral ? (TNF?), interleucina (IL)-1?, chemerina y su receptor.

**Resultados:** Serelaxina incrementa los niveles de 1 ácido graso poliinsaturado, 6 lisofosfatidilcolinas y disminuye 4 triglicéridos y dos ratios enzimáticos en tejido adiposo visceral de rata: el ratio entre el ácido graso 18:3/18:2 implicado en la actividad de la desaturasa ?6, y el ratio fosfatidilcolina (16:1e/20:4)/fosfatidiletanolamina (16:1e/20:4) relacionado con la enzima fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa. La serelaxina modula la lipólisis del tejido adiposo visceral incrementando la expresión de HSL y disminuyendo ATGL y Cd36. Serelaxina induce una correlación positiva en tejido adiposo visceral entre los niveles de mRNA de HSL y diferentes especies de diacilgliceroles, y de ácidos grasos

monoinsaturados como el ácido palmitoleico (estimulador de la lipólisis). Serelaxina causa un efecto antiinflamatorio en tejido adiposo visceral disminuyendo la expresión de TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , chemerina y su receptor.

**Conclusiones:** Estos resultados destacan el papel de serelaxina en la regulación del lipidoma, función lipolítica y en el perfil inflamatorio del tejido adiposo visceral. Considerando que la fisiología del tejido adiposo visceral participa en la patogénesis de la obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, estos hallazgos muestran el potencial papel beneficioso de serelaxina como estrategia terapéutica en obesidad y desórdenes cardiometabólicos.