

Semaglutida modula la infiltración inmune en la adiposidad epicárdica con actividad paracrina inflamatoria y trombótica en el endotelio coronario

David Sánchez López(1), Rumeysa Basdas(1), José Ramón Núñez Caamaño(2), José Manuel Martínez Cereijo(3), Laura Reija López(3), Ángel Luis Fernández González(3), Mª del Pilar Mazón Ramos(4), José Ramón González Juanatey(5) y Sonia Eiras Penas(1) de (1)Cardiología Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). CIBERCV, ISCIII. Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (2)Cardiología Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (3)Servicio de Cirugía Cardíaca. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (4)Servicio de Cardiología. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España y (5)Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España

Introducción: La transición de un tejido adiposo epicárdico (TAE) metabólicamente activo a uno inflamado se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Semaglutida ha demostrado reducir la formación de TAE inflamatorio; sin embargo, su impacto sobre el remodelado inmuno-adiposo epicárdico y la señalización paracrina hacia el endotelio coronario no está bien caracterizado. Comprender estos mecanismos podría abrir nuevas estrategias preventivas dirigidas a pacientes con TAE en estado metabólicamente activo y evitar su inflamación.

Métodos: Se incluyeron biopsias de TAE de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (n=199), caracterizadas mediante RT-qPCR para genes de adiposidad e infiltración neutrofílica. En un subgrupo de pacientes, las células estromales de TAE (TAE-ST, n=10) se sometieron a diferenciación adipogénica durante 15 días con o sin semaglutida (1 nM), evaluándose la adhesión neutrofílica por RT-qPCR. El efecto paracrino se investigó con medios condicionados de células no adipogenizadas y adipogenizadas, tratadas o no con semaglutida (n=8), aplicados sobre células endoteliales de arteria coronaria humana (HCAEC) y evaluados mediante ensayos “wound healing” en tiempo real y arrays transcriptómicos.

Resultados: El TAE de pacientes con EAC mostró niveles elevados de marcadores neutrofílicos CD16 (p=0,018), DEFA3 (p=0,028) y CXCR2 (p=0,039), con reducción de FABP4 (p=0,019) y CD36 (p<0,001), independientemente del IMC. En el modelo preclínico, la adipogénesis epicárdica incrementó la adhesión neutrofílica, evidenciada por el aumento de CD11b (p=0,012) y S100A9 (p=0,020), y por la correlación positiva entre CD11b y FABP4 (r=0,63; p=0,003). La semaglutida redujo la adhesión neutrofílica (p=0,024), mejoró la reendotelización coronaria (p=0,018) y redujo genes relacionados con la síntesis de prostaciclinas y aumentó genes relacionados con la antitrombosis.

Conclusiones: El TAE de pacientes con EAC presenta un perfil transcripcional proinflamatorio. Semaglutida modula el remodelado inmuno-adiposo reduciendo la adhesión de neutrófilos a las células epicárdicas adipogenizadas, y su efecto paracrino mejorando la reendotelización coronaria y modificando la transcripción de genes asociados a procesos inflamatorios y antitrombóticos

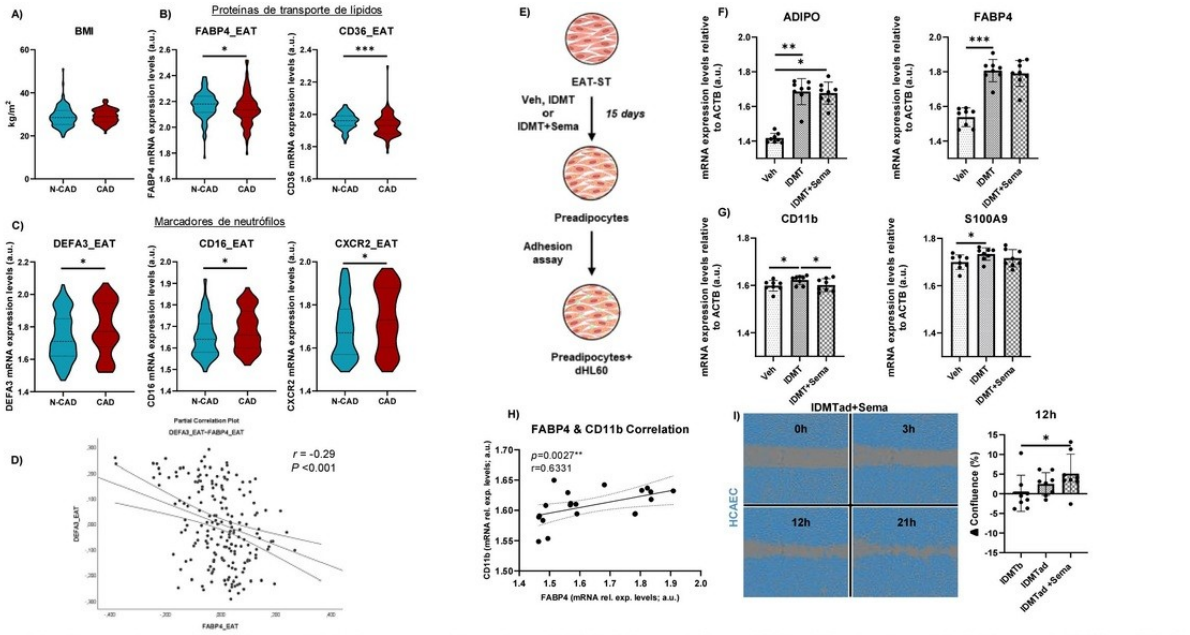


Figura 1. Remodelado inmuno-adiposo en tejido adiposo epicárdico humano y modelo preclínico. A) IMC (kg/m²) en pacientes con (CAD, n=90) y sin enfermedad arterial coronaria (NCAD, n=109). B) Expresión de ARNm de proteínas de transporte lipídico en TAE (u.a.). C) Marcadores de maduración y actividad neutrofílica en TAE (test U de Mann-Whitney). D) Correlación inversa entre FABP4 y DEFA3 en TAE. E) Diagrama del flujo de trabajo experimental. F) Expresión de ARNm de genes lipídicos en células estromales no adipogenizadas (Veh) y adipogenizadas con o sin semaglutida (IDMT, IDMT+Sema) (n=8). G) Marcadores de adhesión neutrofílica en las mismas condiciones. H) Correlación positiva entre FABP4 y CD11b con y sin inducción adipogénica (n=20). I) Ensayo de cicatrización en HCAEC tratadas con secretomas de células estromales adipogenizadas con semaglutida e incremento de confluencia celular a las 12 horas.