

Niveles elevados de ACSL1, proteína liberada diferencialmente entre la capa adiposa y no adiposa, en la fibrilación auricular persistente y su modulación tras el tratamiento con semaglutide

Rumeysa Basdas(1), David Sánchez-López(1), José Ramón Nuñez Caamaño(2), José Manuel Martínez-Cereijo(3), Ángel L Fernández(3), Moisés Rodríguez-Mañero(3), David García-Vega(4), Susana Belén Bravo(2), Pilar Mazón-Ramos(4), José R 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)Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (3)Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (4)Servizo de Cardioloxía do 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: El tejido adiposo epicárdico (EAT) es un depósito de grasa complejo con distintos tipos celulares que ejerce efectos paracrinos sobre el miocardio. Puede separarse en capas adiposa y no adiposa, donde se secretan marcadores perjudiciales (FABP4) y protectores (omentina). Aunque el semaglutide, un agonista GLP-1RA de acción prolongada, se ha asociado con una reducción del volumen del EAT, su efecto sobre las capas epicárdicas y su actividad paracrina sigue siendo desconocido. Investigar la actividad paracrina diferencial de las capas del epicardio sobre los canales iónicos de los cardiomiocitos, su validación en pacientes con fibrilación auricular y su modulación por semaglutide.

Métodos: Se incluyeron 163 pacientes con consentimiento informado. Se obtuvieron biopsias de EAT de 100 pacientes: 87 para perfil tisular y 13 separadas en capas adiposa y no adiposa, cultivadas con o sin semaglutide (1 nM) durante 72 horas. El secretoma se analizó mediante espectrometría de masas TripleTOF. Los efectos paracrinos se estudiaron con hiPSC-aCMs cultivados con medios condicionados del epicardio. Una proteína de la capa adiposa fue cuantificada por ELISA en plasma auricular izquierdo de 43 pacientes con FA y en plasma periférico de 20 pacientes tratados con semaglutide durante 6 meses.

Resultados: La separación de capas fue confirmada por marcadores epiteliales y microscopía multiprotónica. La capa no adiposa liberó predominantemente proteínas protectoras y estructurales, mientras que la adiposa liberó reguladores del metabolismo de ácidos grasos. Los hiPSC-aCMs con medio condicionado de la capa adiposa mostraron mayor expresión de canales de sodio y potasio, modulada tras el tratamiento con semaglutide. ACSL1 se detectó en niveles más elevados en FA persistente frente a paroxística, y fue modulada en el 65% de los pacientes tras 6 meses de tratamiento.

Conclusiones: Las proteínas de la capa adiposa epicárdica modifican los canales iónicos de los cardiomiocitos, lo que podría explicar la asociación entre niveles elevados de ACSL1 y la FA persistente. El semaglutide, al regular la actividad paracrina adiposa, podría reducir la carga de FA, identificando el eje grasa epicárdica-ACSL1 como posible diana terapéutica.

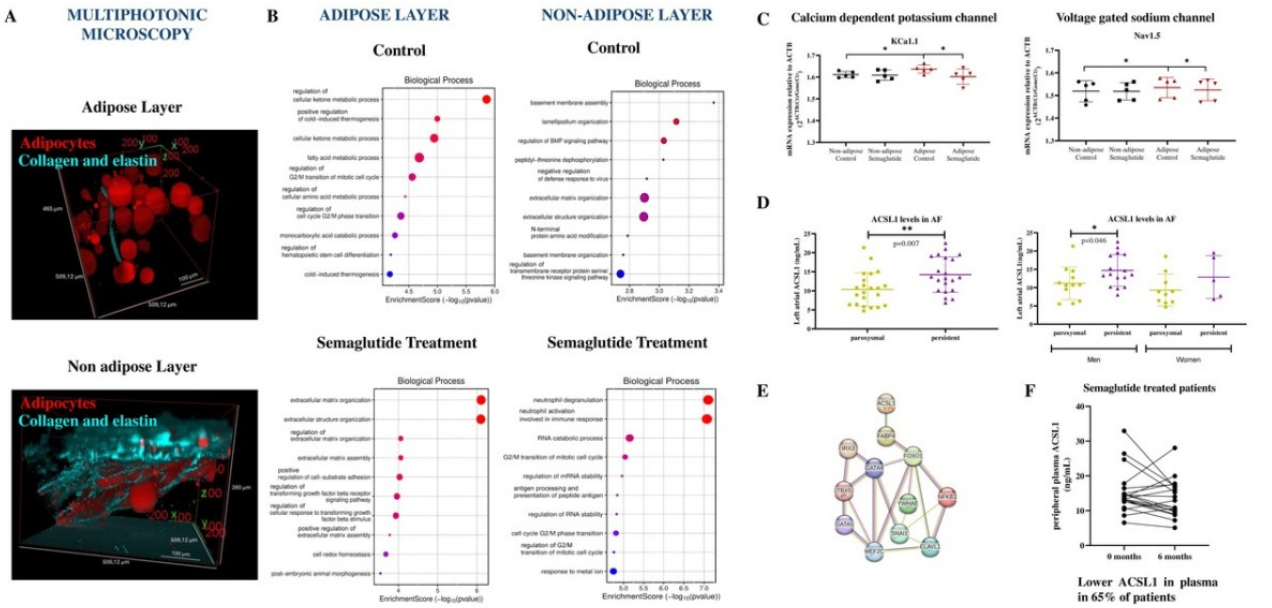


Figure 1: Epicardium layers separation and paracrine activity with and without semaglutide (1 nM) treatment. A) Multiphotonic microscope pictures showing adipocytes stained with AdipoRed (red), and collagen and elastin (blue) after the dissection of epicardium layers (length for each surface shown, scale bar=100 µm.) **B)** Proteomics changes in secretion detected by Triple TOF, with Scaffold DIA and GO enrichment analysis, from adipose layer (on the left) and non-adipose layer (on the right) (n=5). **C)** Epicardial adipose and non-adipose layers paracrine effects over hiPSC-aCM ion channel mRNA levels. (n=5) **D)** Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 1 (ACSL1) in atrial plasma of patients with atrial fibrillation who had catheter ablation (n=43). **E)** String analysis showing ACSL1 interactions with the transcription factors of Nav1.5, through FABP4. **F)** Plasma ACSL1 levels in patients after being treated with semaglutide for 6 months (n=20). * p<0.05, ** p<0.01, paired t-test