

La Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) refleja la esteatosis del miocardio en individuos diabéticos tipo 2

Ricardo Rodríguez<sup>1</sup>, Josefa Girona<sup>1</sup>, Marina Rodríguez<sup>1</sup>, Sara Samino<sup>2</sup>, Emma Barroso<sup>3</sup>, David de Gonzalo<sup>4</sup>, Sandra Guaita<sup>1</sup>, Mercedes Heras<sup>1</sup>, Rutger W. van der Meer<sup>5</sup>, Hildo J. Lamb<sup>5</sup>, Oscar Yanes<sup>2</sup>, Xavier Correig<sup>2</sup>, Vicenta Llorente<sup>6</sup>, Manuel Vázquez<sup>3</sup>, Lluís Masana<sup>1</sup>

1) Vascular Medicine and Metabolism Unit, Research Unit on Lipids and Atherosclerosis, "Sant Joan" University Hospital, Universitat Rovira i Virgili, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, Spain. Spanish Biomedical Research Centre in D 2) Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain. Metabolomics Platform, Department of Electronic Engineering (DEEEA), Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain 3) Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain. Pharmacology Unit, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food S 4) Lipids and Cardiovascular Pathology Group. Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. Network Spanish Biomedical Research Centre for Biomedical Research in Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Institute of Health Carlos III, Madr 5) Department of Radiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands. 6) Lipids and Cardiovascular Pathology Group. Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. Network Spanish Biomedical Research Centre for Biomedical Research in Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Institute of Health Carlos III, Madr

**Objetivo:** Explorar el papel de la Fatty acid binding protein 4 (FABP4) como potencial biomarcador de la esteatosis del miocardio en pacientes diabéticos tipo 2 y dilucidar los mecanismos moleculares a través los cuales conduce a la acumulación intracelular de lípidos y a la resistencia a la insulina en células cardíacas.

**Material y Métodos:** Utilizando in vitro, in vivo y aproximaciones basadas en pacientes, investigamos el papel potencial de la FABP4 circulante como biomarcador/contribuidor a la esteatosis del miocardio en diabetes tipo 2.

**Resultados:** En pacientes diabéticos tipo 2 bien controlados los niveles circulantes de FABP4 se encontraron asociados con la acumulación intracelular de lípidos neutros en miocardio. Comparados con voluntarios no diabéticos, la FABP4 sérica se encontró incrementada en pacientes diabéticos tipo 2, y sus niveles fueron incluso superiores en aquellos pacientes con niveles miocárdicos de lípidos neutros más elevados. Usando modelos de regresión logística, la FABP4 mejoró la discriminación de un modelo de esteatosis miocárdica en sujetos diabéticos. Tanto los niveles miocárdicos de triglicéridos como los niveles plasmáticos de FABP4 estaban incrementados en un modelo murino de resistencia a la insulina inducida por dieta grasa. En células cardíacas HL-1, la FABP4 incrementó la acumulación intracelular de lípidos y alteró la vía de señalización de la insulina, así como la captación de glucosa inducida por ésta. Por el contrario, la inhibición de FABP4 por BMS309403 atenuó los efectos de FABP4, reduciendo el contenido lipídico celular y mejorando la vía de señalización de la insulina y aumentando la captación de glucosa en células estimuladas con FABP4.

**Conclusiones:** Nuestros datos identifican a FABP4 como una nueva molécula implicada en la miocardiopatía inducida por lípidos y proponen a esta molécula como un biomarcador emergente para la esteatosis del miocardio. Además sugieren la inhibición de FABP4 como una potencial aproximación terapéutica para la disfunción cardíaca de origen metabólico.