



CO-013 - EL TRATAMIENTO CON miRNAs EXOSOMALES INDUCE UNA MEJORA METABÓLICA SIMILAR AL EJERCICIO EN RATONES OBESOS

C. Castaño Pérez, A. Novials Sardà y M. Párrizas Jiménez

Idibaps, Barcelona.

Resumen

Objetivos: Los exosomas son pequeñas vesículas que facilitan el transporte intercelular de sustancias biológicas como los miRNAs. Previamente demostramos que aumentos de los miRNAs específicos de hígado *miR-122* y *miR-192* en exosomas participan en el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas a obesidad en ratones. Por otra parte, el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) establece un patrón metabólico saludable en ratones, asociado con el aumento del miRNA específico de músculo *miR-133b*. El objetivo de este estudio fue probar si la manipulación del patrón de miRNAs exosomales alivia el estrés metabólico asociado a obesidad. Para transmitir los efectos beneficiosos del ejercicio y asimismo limitar los efectos tóxicos de la obesidad, tratamos ratones obesos con exosomas enriquecidos con el mimético de *miR-133b*, en combinación con los inhibidores *miR-122* y *miR-192*.

Material y métodos: Ratones C57B6J se alimentaron durante 15 semanas con una dieta rica en grasas. Las 6 últimas semanas se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos: control sin tratamiento (HFD); ejercitados (HIIT); inyectados con exosomas (EXO). El HIIT se realizó en una cinta de correr 3 días/semana durante 1h en períodos de 2 min de actividad/reposo. El tratamiento EXO consistió en 2 inyecciones intravenosas/semana de exosomas aislados de plasma de ratones control por ultracentrifugación y transfectados con los miRNAs seleccionados. El impacto sobre el metabolismo y la forma física se midieron mediante test metabólicos y calorimetría indirecta y la expresión génica se analizó mediante microarrays.

Resultados: El test de capacidad demostró que los ratones HIIT aumentaron su VO₂max y redujeron su peso significativamente. El tratamiento EXO no influyó en ninguno de estos parámetros. Sin embargo, los ratones HIIT y EXO mejoraron la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y redujeron la hipertrigliceridemia de forma similar. La calorimetría indirecta reveló que solo los ratones HIIT pueden aumentar el cociente respiratorio en respuesta a glucosa mediante una mejor flexibilidad metabólica, mientras que los ratones EXO mejoraron la sensibilidad hepática a la insulina. Tras un ayuno prolongado, la glucemia plasmática disminuyó de manera similar en los dos grupos tratados, reduciendo la producción de glucosa hepática y esteatosis. Los análisis de microarrays de hígado mostraron que los ratones HIIT y EXO presentaban efectos comparables a nivel transcriptional, disminuyendo genes de estrés oxidativo que se encontraban aumentados en ratones HFD, o aumentando la vía de síntesis de esteroides, que se encontraba disminuida. El tratamiento EXO, adicionalmente, disminuyó la biosíntesis de colesterol y

ácidos grasos.

Conclusiones: El ejercicio mejora la aptitud cardiorrespiratoria en ratones obesos. El tratamiento con exosomas provoca un efecto metabólico similar al del ejercicio en ratones obesos. Nuestros datos sugieren que la administración de miRNAs exosomales puede ser una estrategia novedosa para el tratamiento de las enfermedades metabólicas en personas con movilidad limitada.