



## P-154 - EL MICROAMBIENTE INFLAMATORIO GENERADO EN LA PANCREATITIS AGUDA MODIFICA LA CORONA PROTEICA DE LOS EXOSOMAS CIRCULANTES AUMENTANDO SU ACTIVIDAD INFLAMATORIA

Daniel Closa Autet<sup>1</sup>, Jaxaira Maggi<sup>2</sup>, Olga Armengol Badia<sup>1</sup>, Roser Cortés Colomé<sup>3</sup>, Joaquín Abián Moñux<sup>2</sup> y Montserrat Carrascal Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología Experimental, IIBB-CSIC IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Proteómica Biológica y Ambiental, IIBB-CSIC IDIBAPS, Barcelona. <sup>3</sup>Departamento de Neurociencia y Terapéutica Experimental, IIBB-CSIC IDIBAPS, Barcelona.

### Resumen

**Introducción:** Los exosomas son pequeñas vesículas extracelulares implicadas en la progresión de la inflamación sistémica en la pancreatitis aguda. Aunque el páncreas puede producir exosomas con capacidad inflamatoria, el microambiente generado alrededor del tejido dañado también podría modificar los exosomas circulantes, particularmente mediante la unión de nuevas proteínas a la corona proteica de superficie de estas vesículas. En este estudio evaluamos el efecto del microambiente inflamatorio inducido durante la pancreatitis sobre la actividad biológica de los exosomas.

**Métodos:** Se indujo pancreatitis aguda en ratas mediante la administración intraductal de taurocolato de sodio al 5% y, 3 h después de la inducción, se recogió líquido ascítico (PAAF), se diluyó y se ultracentrifugó durante 16 h para eliminar los exosomas endógenos. Por otro lado, se cultivaron células pancreáticas de la línea BXPC3 para obtener los exosomas que secretaban. Estos exosomas se incubaron con el líquido ascítico o con PBS como grupo control. Evaluamos el efecto del tratamiento con líquido ascítico sobre la captación de exosomas por diferentes tipos de células, así como sobre la inducción de la expresión de citocinas inflamatorias por macrófagos. También se evaluaron los cambios en el diámetro hidrodinámico y el potencial z de los exosomas. Finalmente se realizó un análisis proteómico para identificar los cambios en las proteínas adheridas a su superficie.

**Resultados:** La exposición de los exosomas a un microambiente inflamatorio, como el líquido ascítico asociado con la pancreatitis, aumentó el nivel de captación por macrófagos y células endoteliales, pero no lo modificó en el caso de las células epiteliales pancreáticas ni en los queratinocitos. También aumentó el efecto de los exosomas que promueven un fenotipo inflamatorio M1 en los macrófagos. La exposición de exosomas a PAAF provocó cambios en su potencial z y un ligero aumento en su tamaño hidrodinámico. Identificamos 126 proteínas incorporadas en la superficie de los exosomas incubados con PAAF pero no en el control, incluidas apolipoproteínas e inhibidores de serina proteasa.

**Conclusiones:** El microambiente inflamatorio que rodea al páncreas durante la pancreatitis aguda modifica la corona proteica de los exosomas que circulan por él. Estos cambios aumentan la

absorción de exosomas por parte de algunos tipos de células, así como su capacidad para inducir un fenotipo inflamatorio en los macrófagos.

Proyecto PID2020-115449RB-I00.