



O-14 - EL EJERCICIO MEJORA LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN RATONES REGULANDO FOXO1 EN HÍGADO MEDIANTE MIRNAS EXOSOMALES DE MUSCULO

C. Castaño^a, M. Mirasierra^b, M. Vallejo^b, L. Brugnara^a, S. Murillo^a, A. Novials^a y M. Párrizas^a

^aIDIBAPS, Barcelona. ^bIIBM, Madrid.

Resumen

Objetivos: El ejercicio ayuda a mantener un perfil metabólico saludable, en parte mediante la liberación de factores solubles por el músculo. Los exosomas, que facilitan el intercambio de sustancias biológicas como los miRNAs entre células, podrían constituir uno de estos factores. Recientemente describimos que los miRNAs exosomales participan en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, de modo que alteraciones en su perfil pueden dar lugar al desarrollo de enfermedades metabólicas. Por tanto, hipotetizamos que los miRNAs exosomales podrían asimismo participar en el establecimiento de patrones metabólicos beneficiosos, como aquellos derivados del ejercicio. Nuestro objetivo fue determinar los cambios inducidos por una modalidad de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) en el perfil de miRNAs exosomales, y explorar el papel de éstos en la regulación del metabolismo en ratones.

Material y métodos: El HIIT se realizó 3 días/semana durante 5 semanas en un treadmill. El entrenamiento consistió en períodos de 2 minutos de actividad y 2 de reposo durante 1 hora. Los exosomas se aislaron por ultracentrifugación a partir de plasma o tejidos de ratones perfundidos con colagenasa. El perfil de miRNAs se realizó con paneles de RT-PCR. Las interacciones entre los miRNAs y sus genes diana se analizaron mediante bases de datos informatizadas (miRTarBase, String y miRmap). Los tratamientos con exosomas se realizaron durante 4 semanas con 2 inyecciones intravenosas/semana. Para las transfecciones se empleó el kit Exo-Fect.

Resultados: El tratamiento de ratones sedentarios con exosomas aislados de plasma de ratones entrenados mejora la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles plasmáticos de triglicéridos. Estos efectos son similares a los observados en ratones sometidos a HIIT. El tratamiento con exosomas control transfectados con RNA de exosomas de ratones entrenados demuestra que los miRNAs son las moléculas responsables de la transmisión del nuevo perfil metabólico. De hecho, el HIIT modifica el perfil de miRNAs exosomales, incluyendo aumentos significativos de *miR-133a* y *miR-133b*. Exosomas aislados de músculo de ratones entrenados muestran un contenido de miRNAs similar a los de plasma, y su administración a ratones sedentarios reproduce la mejora metabólica. Varios de los miRNAs exosomales sobreexpresados en ratones entrenados regulan la expresión de genes implicados en la vía de la insulina, como el factor de transcripción *FoxO1*. Consecuentemente, la expresión de *FoxO1* está disminuida en hígado de ratones entrenados y ratones sedentarios tratados con exosomas. Finalmente, el tratamiento con un siRNA contra *FoxO1* transfectado en exosomas recapitula los efectos metabólicos de los miRNAs derivados del HIIT.

Conclusiones: El ejercicio desencadena la liberación de exosomas por parte del músculo con un perfil específico de miRNAs que inducen cambios en la expresión génica en hígado, contribuyendo al aumento de la sensibilidad a la insulina en ratones.