

O-023 - LOS MIRNA EXOSOMALES ASOCIADOS A LA OBESIDAD MODULAN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LOS LÍPIDOS EN RATONES

C. Castaño, S. Kalko, L. Brugnara, A. Novials y M. Parrizas

IDIBAPS, Barcelona.

Resumen

Objetivos: El mantenimiento de la homeostasis metabólica requiere la coordinación entre tejidos. Además de hormonas y otros factores solubles, las células se comunican liberando exosomas, pequeñas vesículas cargadas de miRNA que se detectan circulando en sangre y otros fluidos. El perfil de miRNA exosomales es un reflejo de diferentes enfermedades, pero también podría participar en su desarrollo. Los objetivos de este estudio son determinar los cambios inducidos por una dieta grasa en el perfil de miRNA exosomales en ratones y explorar el papel de estos miRNA en el establecimiento de la intolerancia a la glucosa.

Material y métodos: Ratones C57BL6/J sometidos a una dieta rica en grasas durante 15 semanas. Exosomas aislados a partir del plasma de estos ratones mediante ultracentrifugación. Perfil de 378 miRNA exosomales analizado por real time RT-PCR. Transfecciones de exosomas de ratones control con miméticos de 4 de los miRNA más incrementados en obesidad. Ratones control inyectados 2 veces por semana por la vena lateral de la cola durante 4 semanas con los exosomas transfectados. Tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina determinadas mediante IpGTT e ITT respectivamente. Extracción de plasma y tejidos de interés para su posterior análisis de RNA por real time RT-PCR. Análisis bioinformático mediante el uso de Ingenuity Pathway Analysis.

Resultados: En exosomas aislados del plasma de los ratones obesos observamos incrementados los niveles de *miR-122*, *miR-192* y *miR-27a/b* (19,1, 6,9, 2,5 y 1,9 veces respectivamente). La administración de exosomas de ratones control transfectados con miméticos de los miRNA mencionados induce intolerancia a la glucosa en ratones delgados, junto a un aumento de la masa del tejido adiposo epididimal y la aparición de esteatosis hepática. La expresión de *ppara* en el tejido adiposo blanco de los animales tratados aparece disminuida a la mitad, junto con una reducción del 40% de las proteínas de los complejos mitocondriales y un aumento de la inflamación. Todo ello da lugar a un incremento del 20% de los niveles de ácidos grasos libres circulantes. En hígado detectamos un incremento de la expresión de varios genes lipogénicos, lo que se asocia con un aumento del 35% de los niveles de triglicéridos en plasma.

Conclusiones: En base a nuestros resultados, concluimos que una exposición a dieta grasa causa intolerancia a la glucosa y modifica el perfil de miRNA exosomales. La administración de exosomas transfectados con miRNA asociados a la obesidad induce intolerancia a la glucosa y dislipidemia a pesar de que los ratones mantienen inalterado su peso corporal. Tanto la inflamación del tejido adiposo como el daño hepático son un reflejo de las etapas iniciales de la patogenia de la diabetes.