



## P-106 - EXOSOMAS COMO MEDIADORES DE LA MEJORA METABÓLICA EN RESPUESTA A UN ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD EN RATONES SEDENTARIOS

C. Castaño<sup>a</sup>, M. Mirasierra<sup>b</sup>, M. Vallejo<sup>b</sup>, S. Murillo<sup>a</sup>, L. Brugnara<sup>a</sup>, A. Novials<sup>a</sup> y M. Párrizas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, Barcelona. <sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** La implementación de actividad física mejora el perfil clínico en pacientes diabéticos, aunque los mecanismos moleculares implicados siguen siendo mayoritariamente desconocidos. Factores liberados durante la contracción estimulan la comunicación entre los músculos y otros órganos. Entre estos factores, los exosomas son pequeñas vesículas enriquecidas en miRNAs que inducen cambios transcriptómicos en las células receptoras. En nuestro grupo hemos descrito recientemente que los miRNAs exosomales juegan un papel activo en el desarrollo de enfermedades metabólicas. El objetivo del estudio es determinar los cambios inducidos por un entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) en el perfil de miRNAs exosomales en ratones sedentarios y explorar qué papel juegan estos exosomas inducidos por el ejercicio en la regulación del metabolismo.

**Material y métodos:** Los exosomas se aislaron mediante ultracentrifugación a partir del plasma de ratones C57BL6/J sometidos a un régimen de HIIT durante 5 semanas. La caracterización de exosomas se realizó por microscopía electrónica. El perfil de 384 miRNAs se analizó por paneles de PCR (miRCURY LNA miRNA Focus). Las interacciones entre los miRNAs y sus genes diana se analizaron mediante bases de datos informatizadas (miRTarBase, String). Para los estudios funcionales, ratones sedentarios fueron inyectados durante 4 semanas con exosomas aislados a partir del plasma de ratones entrenados. Los cambios en flexibilidad metabólica se analizaron mediante calorimetría indirecta y tests metabólicos (GTT, TTT, ITT). La actividad mitocondrial se analizó por histología muscular (ATPasa, SDH).

**Resultados:** El HIIT mejora la capacidad física y la flexibilidad metabólica en ratones sedentarios. Observamos mejor tolerancia a la glucosa y a los triglicéridos. Los ratones entrenados también presentan mayor sensibilidad a la insulina y una reducción significativa del tejido adiposo visceral. Existe una movilización de grasas caracterizada por un aumento del 40% en ácidos grasos libres en sangre y una reducción de hasta el 60% en los niveles de triglicéridos. El gastrocnemio de los ratones entrenados presenta una mayor acumulación de fibras intermedias, de mitocondrias y de la actividad mitocondrial, disminuyendo el contenido en lípidos y almacenando los depósitos de glucógeno. El HIIT modifica el perfil de miRNAs exosomales. Varios de los miRNAs exosomales que encontramos sobreexpresados están implicados en vías de señalización de la insulina y en la regulación de la homeostasis metabólica en respuesta a un estrés oxidativo. El tratamiento con

exosomas de ratones entrenados a ratones sedentarios reproduce parte de los cambios metabólicos inducidos por el ejercicio, como son la tolerancia a la glucosa, la reducción del tejido graso y de los niveles de triglicéridos en sangre, y en definitiva, una mejora en la flexibilidad metabólica.

**Conclusiones:** Nuestros datos muestran cómo la implementación del ejercicio modifica el perfil de miRNAs exosomales. La administración de exosomas derivados del ejercicio mejora el estado metabólico de ratones sedentarios.