



## CO-016 - 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.

### Resumen

**Objetivos:** Los exosomas son pequeñas vesículas que facilitan el transporte intercelular de sustancias biológicas como los miRNAs. Recientemente describimos que aumentos de los miRNAs específicos de hígado *miR-122* y *miR-192* en exosomas circulantes en sangre se asocian al desarrollo de enfermedad metabólica en un modelo de ratón obeso. Por otra parte, en ratones sometidos a una modalidad de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) observamos el establecimiento de un patrón metabólico saludable relacionado con el aumento de miRNAs específicos de músculo como *miR-133b*. El objetivo de este estudio fue probar si la manipulación del perfil de miRNAs exosomales alivia el estrés metabólico asociado a las primeras fases de la diabetes. Con el fin de transmitir los efectos beneficiosos del ejercicio y a su vez limitar los efectos tóxicos de la obesidad, tratamos ratones obesos con exosomas enriquecidos con un mimético de *miR-133b*, en combinación con inhibidores de *miR-122* y *miR-192*, y comparamos sus efectos con los del propio ejercicio.

**Material y métodos:** Ratones macho C57B6J se alimentaron durante 15 semanas con una dieta rica en grasas. Durante las últimas 6 semanas se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos: control sin tratamiento (HFD); ejercitados (HIIT); e inyectados con exosomas (EXO). El HIIT se realizó 3 días/semana en una cinta de correr, durante 1 hora en períodos de 2 minutos de actividad y 2 minutos de reposo. El tratamiento con exosomas consistió en 2 inyecciones intravenosas/semana de exosomas aislados por ultracentrifugación a partir de plasma de ratones control y transfectados con los miRNAs seleccionados. El impacto sobre el metabolismo y la forma física se midieron mediante test metabólicos y pruebas de calorimetría indirecta respectivamente.

**Resultados:** Al final de los tratamientos, los ratones obesos ejercitados mostraron un aumento significativo en VO<sub>2</sub>max y la distancia recorrida en un test de capacidad, que no se reprodujo en los ratones inyectados con exosomas. En cambio, el tratamiento con exosomas sí mejoró la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la glucemia basal de forma parecida al propio entrenamiento. Además, aunque solo el ejercicio disminuyó el peso de forma significativa, ambas intervenciones disminuyeron la esteatosis hepática y los triglicéridos circulantes. De acuerdo con esto, ambos grupos muestran un aumento en la sensibilidad hepática a la insulina según un test de tolerancia al piruvato. Sin embargo, los estudios de calorimetría indican que solo el entrenamiento es capaz de reprogramar el metabolismo, incrementando el uso de carbohidratos durante un test de tolerancia a la glucosa, manifestado como un mayor cociente respiratorio (RQ).

**Conclusiones:** En un contexto de obesidad el ejercicio induce mejoras tanto a nivel metabólico como cardiorrespiratorio. Notablemente, con el tratamiento con exosomas conseguimos transmitir parte de los beneficios metabólicos del ejercicio en animales obesos sedentarios.