

La hipercolesterolemia modifica el perfil de miRNAs transportados por las HDL e incrementa los niveles de miR126-3p/-5p los cuales transfiere a células endoteliales a través de un mecanismo dependiente de SRB-1

Soumaya Ben-Aicha<sup>1</sup>, Rafael Escate<sup>1</sup>, Gemma Arderiu<sup>1</sup>, Sandra Camino<sup>1</sup>, Teresa Padró<sup>1</sup>, Laura Casaní<sup>1</sup>, Lina Badimón<sup>1</sup>, Gemma Vilahur<sup>1</sup>

1) Cardiovascular Research Center (ICCC), IIB-SantPau, UAB, CiberCV, Barcelona, Spain, Barcelona, Spain

**Objetivo:** Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan miRNAs hasta las células dianas donde ejercen efectos moduladores. Se desconoce el impacto de la presencia de niveles elevados de colesterol circulante en el perfil de miRNAs transportado por las HDLs. Nosotros investigamos el efecto de la hipercolesterolemia inducida por dieta sobre la expresión de los miRNAs contenidos por las HDLs y su acción sobre las células endoteliales.

**Métodos:** Aislamos HDL de cerdos alimentados durante 10 días con dieta normocolesterolémica (NC; N=10; colesterol:38.5[25.8-41.0]mg/dL) o hipercolesterolémica (HyC; N=10; colesterol:245.5[166.2-291.2]mg/dL). Analizamos la expresión diferencial en el perfil de los miRNA transportados por las HDL-NC y HDL-HyC. Posteriormente, cultivamos las distintas formas de HDLs con células endoteliales aórticas porcinas para determinar si los miRNAs diferencialmente identificados se depositaban en las células endoteliales a través de un mecanismo dependiente de SRB-1.

**Resultados y conclusiones:** Identificamos cinco miRNAs que se transportaron diferencialmente entre partículas HDL-NC y HDL-HyC ( $p < 0.05$ ). Concretamente, las HDL-HyC contenían niveles elevados de miR-126-5p, miR-126-3p y miR-30b-5p (2.7x, 1.7x y 1.3x, respectivamente) mientras que los niveles de miR-103a-3p y let-7g-5p se encontraron reducidos (-1.6x, -1.4x, respectivamente) vs. NC-HDL. Posteriormente, identificamos que sólo los niveles de miR126-3p y miR126-5p se encontraban incrementados en las células endoteliales tratados con HDL-HyC (3 veces en comparación con las NC-HDL;  $p < 0.05$ ) y esto sucedía por un mecanismo dependiente de SRB-1. Este incremento persistió a pesar de la eliminación de las HDLs del medio. El análisis bioinformático (IPA) reveló que miR126-3p/-5p regula la transcripción de 101 genes implicados en el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina, la apoptosis, la inflamación, la formación de coágulos y la angiogénesis. Nuestros resultados sugieren que la hipercolesterolemia induce un cambio en el perfil de miRNAs transportado por las HDL y transfiere miR126 a células endoteliales vía SRB-1 con capacidad de modular funciones clave del endotelio vascular.