

El gen de la apolipoproteína A5 se expresa en el intestino humano

Montse Guardiola, Adriana Álvaro, Joan Carles Vallvé, Roser Rosales, Lluís Masana y Josep Ribalta

Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. España.

Introducción. La apolipoproteína (apo) A-V es clave en la regulación de los valores plasmáticos de los triglicéridos (TG) y se expresa en el hígado, donde se postula que dificulta el proceso de síntesis y/o ensamblaje de las lipoproteínas de muy baja densidad. Por esto, si participa en el proceso de formación de las lipoproteínas ricas en TG, también debería expresarse en el intestino delgado, porque en humanos es, junto al hígado, el otro órgano encargado de la biosíntesis de estas partículas.

Material y métodos. Hemos analizado la expresión génica mediante retro-transcripción de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) a tiempo real de *apo A5*, *apo B* y *MTP* (genes clave en el proceso de síntesis y secreción de partículas ricas en TG, tanto en el hígado como en el intestino), y de *apo C3* (otro gen importante en el metabolismo de los TG) en un modelo celular de intestino humano (células TC-7) y en muestras de hígado e intestino humanos.

Resultados. La apo A5 se expresa en los ámbitos génico y proteico en el modelo de células intestinales, y al confirmar el resultado en las muestras de intestino humano hemos visto que se expresa principalmente en el duodeno y en el colon, y, por el contrario, la apo B se expresa principalmente en el duodeno, el yeyuno y el ileoceco; la proteína MTP principalmente en el duodeno y en el yeyuno, y la apo C3, en el yeyuno.

Todos los autores han contribuido a la idea del diseño, interpretación de resultados y revisiones críticas del borrador hasta su versión final.

Correspondencia: Dr. J. Ribalta.
Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi.
Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili.
Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: josep.ribalta@urv.cat

Recibido el 25 de marzo de 2008 y aceptado el 19 de mayo de 2008.

Al analizar su relación con la expresión hepática, hemos visto que todos estos genes se expresan más en el hígado que en el intestino.

Conclusiones. La apo A5 se expresa a valores bajos en el intestino delgado humano y está correlacionado inversamente con la expresión de los genes clave en el proceso de síntesis de lipoproteínas.

Palabras clave:

Apo A5. Intestino delgado. Síntesis de lipoproteínas.

THE APOLIPOPROTEIN A5 GENE IS EXPRESSED IN THE HUMAN INTESTINE

Introduction. Apolipoprotein A-V is a key gene regulating plasmatic levels of TG, that is expressed in the liver where it has been postulated that affects the synthesis and/or assembly process of VLDL particles. Therefore, we hypothesise that if it is involved in TG rich lipoproteins' formation it should also be expressed in the small intestine, since in humans, together with the liver, is the other organ responsible on the biosynthesis of such particles.

Material and methods. We have analysed the gene expression, using real time RT-PCR, of *apo A5*, *apo B* and *MTP* (key genes in the synthesis and secretion of TG rich lipoproteins in the liver and intestine), and *apo C3* (another key gene regulating TG metabolism) in a cellular model of human intestine cells (TC-7) and in human liver and intestine samples.

Results. We have detected apo A5 gene expression and protein expression in the intestinal cellular model, and when confirming this result in human intestine samples we have found that is mainly expressed in duodenum and colon, and on the contrary, apo B is expressed mainly in duodenum, jejunum and ileocecum, MTP mainly in duodenum and jejunum, and apo C3 in jejunum.

When analysing its relation with their hepatic expression levels, we have found that all these genes are more expressed in the liver than in the intestine.

Conclusions. Apo A5 is expressed at low levels in human small intestine and is inversely correlated with the expression of the key genes in the lipoproteins' synthesis and secretion process.

Key words:

Apo A5. Small intestine. Synthesis of lipoproteins.

Introducción

La síntesis y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) es un proceso complejo que tiene lugar principalmente en el intestino delgado y en el hígado, y por ello, son órganos cruciales en el control de la homeostasis de los lípidos. En ambos tejidos, la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP) y la apolipoproteína (apo) B son proteínas esenciales en el proceso de ensamblaje y secreción de las lipoproteínas¹. El hígado expresa sólo apo B100, mientras que el intestino puede sintetizar apo B100 y apo B48². El proceso de síntesis de lipoproteínas se inicia con la traducción de la apo B, que es lipidada por la MTP y que resulta en una partícula lipoproteica. Además, ambos órganos son diana para los principales fármacos hipolipemiantes: inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa (hígado) e inhibidores de la absorción de colesterol (intestino)³.

Los lípidos y las vitaminas liposolubles de la dieta los absorbe el intestino delgado, donde se incorporan en las lipoproteínas para su transporte en circulación y posterior distribución a los tejidos. Las células intestinales sintetizan y secretan varios tipos de lipoproteínas que pueden clasificarse como quilomicrones (Q), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴, aunque principalmente secretan Q.

El hígado es el principal lugar de movilización de lípidos endógenos. Secreta VLDL que contienen lípidos provenientes de las partículas remanentes que el hígado capta, o lípidos que se sintetizan de novo.

No obstante, aún no están totalmente claros los mecanismos que regulan el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas en hígado e intestino. En los últimos años, ha emergido un nuevo gen como candidato a participar en este proceso. El gen *apo A5* se descubrió cuando se compararon las secuencias de ADN genómico entre humanos y ratones⁵, y también en relación con el estudio de genes impli-

cados en el proceso de regeneración hepática en ratas⁶. Ambos trabajos describieron que la apo A5 se expresa exclusivamente en el hígado. Los resultados tanto en modelos animales como en estudios de asociación, indican que la apo A5 tiene una gran influencia en las concentraciones circulantes de TG⁶⁻¹². También se ha propuesto que regula la síntesis y/o la secreción de lipoproteínas requeridas durante el proceso de regeneración hepática⁶.

Aún no se conoce bien el mecanismo por el que la apo A5 ejerce esta influencia. Datos *in vitro* indican que puede participar en la síntesis y/o secreción de partículas VLDL en el hígado¹³, y también que puede estimular la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL)¹⁴⁻¹⁶, e indirectamente facilitar el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG del compartimiento plasmático¹⁷⁻¹⁹. En circulación, apo A-V se encuentra en las lipoproteínas ricas en TG y en las partículas HDL a concentraciones muy bajas²⁰, y mientras en modelos animales la expresión de la apo A5 se correlaciona inversamente con las concentraciones de TG, la mayoría de estudios en humanos muestran que las concentraciones circulantes de apo A-V se correlacionan positivamente con las concentraciones de TG²⁰⁻²³.

Últimamente se debate si puede desempeñar un papel importante en circulación, teniendo en cuenta las concentraciones bajas. En vista de los resultados existentes, nuestra hipótesis es que la apo A-V desempeña un papel en la síntesis de las lipoproteínas. Si ello es así, puede estar presente no sólo en el hígado, sino también en el intestino. Para demostrarlo, hemos analizado la expresión de la apo A5 en muestras de intestino delgado humano, y la de otros genes clave en el proceso de síntesis y ensamblaje de lipoproteínas ricas en TG (apo B y MTP) y otro gen clave en la regulación de los valores circulantes de TG (apo C3).

Material y métodos

Muestras

Cultivo de células TC-7. Las células TC-7 de carcinoma de colon humano (subclones de las células Caco-2) se obtuvieron de Celltec (Barcelona). Las células se cultivaron en frascos de plástico de 75 cm², a una densidad de $1,25 \times 10^4$ células/cm² en medio de Eagle modificado por Dulbecco, suplementado con 20% (v/v) de suero bovino fetal inactivado por calor, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen [Carlsbad, Estados Unidos]), a 37 °C en una atmósfera húmeda de dióxido de carbono al 5%. Después de llegar a un 80% de confluencia (4-5 días después de sembrarlas), las células fueron tripsinizadas. Los experimentos de expresión de ácido ribonucleico (ARN) mensajero (ARNm) se llevaron a cabo con células cultivadas en placas de cultivo de 6 pocillos de Nunc (Wiesbaden, Alemania) y para los experimentos de expresión

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2840010>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2840010>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)