

# Expresión intestinal de la apolipoproteína A-V: nuevas perspectivas en el conocimiento del metabolismo de los triglicéridos

Ana Cenarro

Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.

---

El reconocimiento de la hipertrigliceridemia (HTG) como un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular debido a su potencial aterogénico ha hecho necesaria la investigación para identificar los diversos factores involucrados en la regulación de la concentración plasmática de triglicéridos (TG)<sup>1</sup>. Sin embargo, la patofisiología de la HTG no se conoce con exactitud en la actualidad. Los TG constituyen, junto con el colesterol esterificado, el núcleo lipídico de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus correspondientes lipoproteínas remanentes. La enzima lipoproteinlipasa (LPL) es la principal involucrada en la degradación de los TG plasmáticos. Su acción lipolítica requiere de la presencia del cofactor apo C-II, y está modulada por diversos factores<sup>2</sup>. Un importante regulador negativo de LPL es apo C-III, y las recientemente identificadas proteínas angiopoietina-like ANGPTL3 y ANGPTL4<sup>3,4</sup>. Desde su descubrimiento en 2001, la apolipoproteína (apo) A-V se ha convertido en un importante determinante de los valores plasmáticos de TG en humanos y en ratón<sup>5</sup>. Experimentos con ratones usando estrategias de disminución o aumento de la expresión de apo A-V han demostrado la existencia de una relación inversa entre la expresión del gen de *APOA5* y los niveles de TG plasmáticos. Además, en humanos, la variación genética en el *locus APOA5* también se ha asociado con HTG<sup>6</sup>, e incluso, la homozigosis para mutaciones que producen proteínas truncadas de apo A-V (Q139X y Q148X) se ha asociado con HTG severa<sup>7,8</sup>. De esta manera, además

de la deficiencia de LPL o apo C-II, las mutaciones en el gen de *APOA5* se consideran una nueva causa de hiperlipemia de tipo I (OMIM 238600), aunque muchos pacientes con este tipo de mutaciones presentan hiperlipemia de tipo V (OMIM 144650).

Los trabajos realizados hasta el momento han demostrado que la apo A-V se expresa únicamente en el hígado, y en plasma se encuentra asociada a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y VLDL. La proteína recién sintetizada consta de 366 aminoácidos, de los cuales, los primeros 23 residuos forman el péptido señal. La forma madura, secretada, consta de 343 aminoácidos y tiene un peso molecular de 39 kDa. La proteína es extremadamente hidrofóbica y no es fácilmente soluble en medio acuoso, pero una vez unida a lípidos es soluble y estable. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo subyacente que explicaría la implicación de apo A-V en el metabolismo de los TG, varias líneas de evidencia indican que apo A-V estimula la actividad lipolítica de LPL. Sin embargo, todavía no se ha determinado con exactitud si este efecto es directo, como sugieren los experimentos de estimulación de LPL dependiente de la dosis *in vitro*, o indirecto, mediante la captura más eficiente de lipoproteínas ricas en TG por la LPL unida a proteoglucanos heparán-sulfato, o mediante la estabilización de la forma activa dimérica de LPL<sup>9</sup>. Los valores plasmáticos de apo A-V en sujetos normolipémicos son bastante bajos, entre 150-200 ng/ml, lo que plantea el debate de si esta apolipoproteína puede desempeñar un papel importante en la circulación, siendo su concentración en plasma tan reducida.

Otro posible papel de apo A-V en el metabolismo de los TG es su participación en la síntesis y secreción de partículas VLDL por parte del hígado<sup>10</sup>. Esta posibilidad fue el punto de partida que llevó a

Correspondencia: A. Cenarro.  
Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.  
P.º Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: acenarro@salud.aragon.es

la hipótesis planteada en el estudio de Guardiola et al<sup>11</sup>, en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS<sup>11</sup>. En este trabajo, los autores plantean la hipótesis de que si la apolipoproteína A-V participa en el proceso de síntesis y secreción de partículas ricas en TG, es decir, quilomicrones y VLDL, además de en el hígado, como está ampliamente demostrado, también debería expresarse en el intestino delgado, ya que es el otro tejido, en humanos, implicado en la síntesis de lipoproteínas ricas en TG. Trabajos previos de este grupo de investigación ya habían profundizado en el papel de esta apolipoproteína en la trigliceridemia en diferentes situaciones, así como en la influencia de diversos polimorfismos en el gen que la codifica, *APOA5*<sup>12,13</sup> por lo que los autores tienen una amplia experiencia en este tema. Para comprobar la hipótesis del trabajo que nos ocupa, Guardiola et al analizaron la expresión de genes clave en el proceso de síntesis y secreción de partículas ricas en TG tanto en el hígado como en el intestino, como son *APOA5*, *APOB* y proteína microsomal transferidora de triglicéridos (*MTP*), así como de otro gen fundamental en el metabolismo de los TG, *APOC3*. Estos análisis de expresión génica los realizaron tanto en un modelo celular de intestino humano, las células TC-7, como en muestras de intestino e hígado humanos. Con esta metodología, los autores demuestran que *APOA5* se expresa tanto en las células intestinales TC-7 como en intestino humano, principalmente en duodeno y el colon, aunque su expresión es mucho menor que en el hígado. Asimismo, los demás genes estudiados, *APOB*, *MTP* y *APOC3*, presentan mayores grados de expresión en el hígado que en el intestino. Además, los autores confirmaron los resultados de expresión génica de *APOA5* intestinal a nivel proteico, al detectar apo A-V en el intestino, igualmente en menor concentración que en el hígado.

Estos interesantes y novedosos resultados plantean nuevos interrogantes en cuanto al posible papel de la apo A-V intestinal. Los autores sugieren dos posibilidades: que apo A-V en el intestino sea secretada junto con las HDL, para ser transferida posteriormente a las partículas ricas en TG, o que participe en el proceso de formación de partículas ricas en TG de la dieta, para ser secretada junto con estas partículas, y de esta manera, facilitar la hidrólisis de los TG que contienen. El hecho de que apo A-V se exprese principalmente en el duodeno, donde se produce la absorción intestinal de los lípidos de la dieta, apoyaría la segunda opción.

El trabajo de Guardiola et al supone un hito en el conocimiento de los factores involucrados en el metabolismo de los triglicéridos, ya que hasta la actualidad sólo se conocía la expresión hepática de la apo A-V, y el descubrimiento de la expresión intestinal de la misma abre una nueva línea de investigación para profundizar en su conocimiento. Además, este novedoso hallazgo permitirá sentar las bases para futuras investigaciones en el ámbito farmacológico, ya que el mejor conocimiento del papel y lugar de expresión de esta apolipoproteína permitirá el diseño de fármacos más eficaces y específicos para el manejo de las hipertrigliceridemias.

## Bibliografía

1. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*. 2000;86:943-49.
2. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res*. 2002;43:1997-2006.
3. Koster A, Chao YB, Mosior M, Ford A, Gonzalez-Dewhitt PA, Hale JE, et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 2005;146:4943-50.
4. Van Dijk KW, Rensen PC, Voshol PJ, Havekes LM. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr Opin Lipidol*. 2004;15: 239-46.
5. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169-73.
6. Olivier M, Wang X, Cole R, Gau B, Kim J, Rubin EM, Pennacchio LA. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 11. *Genomics* 2004;83:912-23.
7. Oliva CP, Pisciotta L, Li VG, Sambataro MP, Cantafiora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25: 411-7.
8. Marcias C, Verges B, Charriere S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, et al. Apoa5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest*. 2005;115:2862-9.
9. Grosskopf I, Baroukh N, Lee SJ, Kamari Y, Harats D, Rubin EM, et al. Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2573-9.
10. Weinberg RB, Cook VR, Beckstead JA, Martin DD, Gallagher JW, Shelnutt GS, et al. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J Biol Chem*. 2003;278:34438-44.
11. Guardiola M, Álvaro A, Vallvé JC, Rosales R, Masana L, Ribalta J. El gen de la apolipoproteína A5 se expresa en intestino humano. *Clin Invest Arterioscler*. 2008;20:129-34.
12. Ribalta J, Figuera L, Fernández-Ballart J, Vilella E, Castro Cabezas M, Masana L, et al. New apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in Familial Combined Hyperlipidemia. *Clin Chem*. 2002;48:1597-600.
13. Sundl I, Guardiola M, Khoschisorur G, Solà R, Vallvé JC, Godàs G, et al. Increased concentrations of circulating vitamin E in carriers of the apolipoprotein A5 gene - 1131T>C variant and associations with plasma lipids and lipid peroxidation. *J Lipid Res*. 2007;48: 2506-13.