

P-031 - LA SOBREEXPRESIÓN DE LA APOA-I HUMANA MEJORA 2 DE LAS PRINCIPALES FUNCIONES CARDIOPROTECTORAS DEL HDL PERO PROMUEVE LA OBESIDAD Y EL HÍGADO GRASO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABESIDAD

K.A. Méndez Lara, N. Farré Cabrerizo, D. Santos Palacios, J.L. Sánchez Quesada, J.C. Escolá Gil, F. Blanco Vaca y J. Julve Gil

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Resumen

Introducción: El impacto favorable de apolipoproteína (Apo)A-I sobre la funcionalidad de HDL *in vivo* ha sido demostrado en múltiples modelos experimentales. Sin embargo, su posible efecto sobre la mejora acción ateroprotectora de las HDL modelos experimentales de obesidad y diabetes está menos estudiado. Por ello, nos propusimos evaluar el efecto de la sobreexpresión de la forma humana de la ApoA-I (hApoA-I) en ratones db/db, un modelo experimental de diabetes, sobre dos de las propiedades de HDL tales como el transporte de reverso de colesterol específico de macrófagos (m-RCT) *in vivo* y la capacidad antioxidante de HDL.

Material y métodos: Los ratones db/db (obesos) y (db/+) se obtuvieron a partir de cruces de ratones db/+ . Para obtener los ratones obesos db/db que hiperexpresan hApoA-I (hA-I-db/db) y sus respectivos hermanos de fenotipo delgado (hA-I) se generaron a partir de cruces de ratones hA-I-db/+, obteniendo descendencia obesa y delgada con sobreexpresión de hApoA-I. Al final del estudio se estudiaron diferentes parámetros corporales y bioquímicos plasmáticos, así como los niveles de expresión génica en tejidos de diferentes dianas moleculares involucradas en el metabolismo de las HDL y la funcionalidad de las HDL en ensayos *in vivo* y *ex vivo*, según corresponda.

Resultados: Se observó un empeoramiento en la dislipemia en ratones con sobreexpresión de hApoA-I, comparada con la leve dislipemia usualmente encontrada en ratones db/db. Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos se encontraron significativamente aumentados en ratones hA-I-db/db en comparación con los db/db, revelando un incremento tanto en la fracción no-HDL (?3-fold) como HDL (> 3-fold). Inesperadamente, el grado de obesidad y esteatosis hepática mostrada en ratones db/db se vio acentuada en ratones hA-I-db/db. En el caso de las HDL, a pesar de presentar unos niveles de HDL circulante más elevados, los ratones db/db presentaron una tasa relativa de excreción fecal de [³H] derivado del colesterol en ratones db/db comparado con el de ratones no obesos. La sobreexpresión de hApoA-I en ratones db/db incrementó el m-RCT a niveles similares a los de ratones no obesos, posiblemente asociado a un aumento en los niveles plasmáticos de HDL y a una elevación relativa en el tránsito de [³H] en el hígado y en heces. Por otro lado, la presencia de hApoA-I en HDL aisladas de hA-I-db/db mejoró la protección contra la oxidación de LDL en ensayos *ex vivo* en comparación con la mostrada por HDL de ratones db/db.

Conclusiones: La sobreexpresión de hApoA-I empeoró el fenotipo de obesidad, exacerbando la esteatosis hepática, e induciendo una dislipemia mixta en ratones db/db. Por contra, el m-RCT *in vivo* y la protección contra oxidación de LDL *ex vivo*, se encontraron mejoradas en ratones hA-I-db/db.