

Estudios sobre el metabolismo lipídico en células de hepatocarcinoma humano HepG2 y su relación con el reloj molecular.

Natalia M. Monjes^{1,2} y Mario E. Guido^{1,2}

¹CIQUIBIC-CONICET, ²Dpto. Química Biológica “Ranwel Caputto”. FCQ-UNC, Córdoba, Argentina.

Introducción. El sistema circadiano comprende osciladores presentes en órganos, tejidos e incluso en células individuales, y es el encargado de regular la fisiología de los organismos de manera temporal. El hígado presenta un reloj endógeno que funciona en estrecho vínculo con el metabolismo, y aunque se conoce que es ampliamente influenciado por los horarios de las comidas poco se conoce sobre su funcionamiento a nivel molecular y más aún en condiciones de proliferación exacerbada como es el caso de las células cancerosas. A su vez tampoco se conoce en profundidad el rol que cumple el reloj biológico en el metabolismo lipídico ni la forma en la que se interconectan entre sí. Objetivo. Investigar el funcionamiento del reloj molecular y su relación con el metabolismo lipídico en células en cultivo de hepatocarcinoma humano (HepG2). Métodos y resultados. Células en cultivo mantenidas en estado proliferativo con 5% de suero fetal bovino (SFB) y sincronizadas con dexametasona (DX) 100 nM. Se analizó la expresión de genes reloj (GR) (*Bmal1*, *Per1*, *Cry*), genes controlados por el reloj (GCR) (*Rev-Erb*) y la expresión de ciertas enzimas involucradas en la biosíntesis de fosfolípidos (FL) (*Chkα*, *Pcyt2*) por PCR a tiempo real. Los niveles de ARNm para la mayoría de los genes estudiados presentaron diferencias temporales significativas. En cuanto a las proteínas BMAL1, PER1 y CHK se estudió la presencia y distribución de las mismas mediante inmunocitoquímica. Se observaron cambios significativos en las cantidades relativas a los diferentes tiempos estudiados. Además se estudió el contenido endógeno de glicerofosfolípidos (GFLs) por TLC y se detectaron variaciones dependientes del tiempo en los niveles totales e individuales de GFLs. Por último, con el fin de analizar más en profundidad la manera en la que el reloj se vincula con el metabolismo lipídico, se analizó el contenido de gotas lipídicas (GLs). Este estudio se realizó tanto en células HepG2 normales como en un clon de células deficientes en la proteína reloj BMAL1. Se observó que la cantidad, tamaño y variación temporal de GLs se veían afectadas ante la disminución de BMAL1 en comparación con las células normales. Conclusión. Este estudio sugiere la existencia de un control activo dependiente del tiempo por parte del reloj circadiano en células tumorales de hígado, tanto a nivel de expresión génica como a nivel del metabolismo lipídico.

Metabolismo lipídico