

Efectos opuestos del ácido ursodeoxicólico y del deoxicolato de sodio sobre la absorción intestinal de calcio. Rivoira M, Rodriguez V, Marchionatti A, Perez A, Guizzardi S y Tolosa de Talamoni N. Laboratorio "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba)

El ácido biliar ursodeoxicólico (UDCA) es utilizado en la clínica para el tratamiento de patologías hepáticas que transcurren con retención de ácidos biliares (AB). Protege a los hepatocitos frente a AB hidrofóbicos citotóxicos como el deoxicolato de sodio (DXCS). Dado que en nuestro laboratorio se demostró que el DXCS inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} (Rivoira y col., Comp. Biochem. Physiol., 2012), el objetivo del presente trabajo fue determinar si UDCA tendría capacidad de bloquear la respuesta inhibitoria de DXCS. Además, nos propusimos conocer el efecto individual de UDCA sobre la absorción intestinal de Ca^{+2} y los mecanismos moleculares involucrados. Se utilizaron pollos de 4 semanas de edad: 1) controles, 2) tratados con DXCS (10 mM), 3) tratados con UDCA (60 $\mu\text{g}/100$ g peso corporal) y 4) tratados con UDCA + DXCS (vía luminal por 30 minutos). La absorción de calcio se midió por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*. En mucosa duodenal se analizó la expresión proteica y génica por RT-PCR en tiempo real y por Western blot, respectivamente, de Ca^{+2} -ATPasa (PMCA_{1b}), intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ (NCX1) y calbindina D_{28k} (CB). Además, se midieron por espectrofotometría las actividades de fosfatasa alcalina (FA), catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), el contenido de grupos carbonilos y de glutatión (GSH). En mitocondrias aisladas de enterocitos, se estudiaron los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial por espectrofotometría. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA a una vía, seguido del test de Bonferroni. Los resultados indican que UDCA incrementó la absorción intestinal de Ca^{+2} con respecto a la de los animales controles (UDCA: $3,02^* \pm 0,21$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}/\text{mL}$ plasma vs Controles: $1,90 \pm 0,15$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}/\text{mL}$, * $p < 0,05$). El tratamiento conjunto de UDCA + DXCS restauró el efecto inhibitorio producido por DXCS sobre la absorción del catión (UDCA + DXCS: $1,29^* \pm 0,18$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}/\text{mL}$ plasma vs DXCS: $0,73 \pm 0,06$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}/\text{mL}$, * $p < 0,05$). El tratamiento con UDCA aumentó la expresión proteica y génica de PMCA_{1b} , NCX1 y CB, siendo más acentuado el efecto sobre la expresión génica que la proteica. El tratamiento combinado produjo niveles de expresión proteica y génica similares a los de los controles, contrarrestando el efecto inhibitorio producido por el DXCS. La actividad de FA no se modificó con UDCA mientras que la combinación de UDCA + DXCS evitó la disminución producida por DXCS. El DXCS disminuyó el contenido total de GSH y aumentó el contenido de grupos carbonilos y la actividad de SOD. Estos indicadores de estrés oxidativo no aparecieron con el tratamiento combinado. La alteración de la permeabilidad mitocondrial producida por DXCS se evitó cuando

DXCS se administró en conjunto con UDCA. En conclusión, UDCA favorece la absorción intestinal de Ca^{+2} mientras que el DXCS produce efecto inhibitorio mediado por estrés oxidativo. El tratamiento combinado con ambas sales biliares bloquea el efecto del DXCS, probablemente debido a que UDCA protege al intestino de la depleción de GSH y del incremento en la producción de carbonilos proteicos inducido por DXCS. El efecto estimulador del UDCA sobre la absorción intestinal de Ca^{+2} sería a través del aumento en la expresión génica y proteica de las moléculas involucradas en la vía transcelular de la absorción de Ca^{+2} . El uso de UDCA en pacientes con cirrosis biliar primaria u otros desórdenes hepáticos podría ser beneficioso sobre la absorción intestinal del catión, contrarrestando el efecto inhibitorio del estrés oxidativo causado por los AB hidrofóbicos tales como el DXCS.