

Efecto selectivo de los isómeros del ácido linoleico conjugado en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en ratones deficientes en apolipoproteína E

Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E knockout mice

Arboés-Mainar JM, Navarro MA, Guzmán MA, Arnal C, Surra JC, Acín S, Carnicer R, Osada J, Roche HM

Atherosclerosis. 2006;189:318-27.

Aunque se ha sugerido que el ácido linoleico conjugado (CLA) puede inhibir la aterosclerosis, los resultados en diferentes modelos animales alimentados con mezclas heterogéneas de isómeros CLA son contradictorios. La hipótesis de este estudio es que isómeros individuales de CLA pueden ejercer diferentes propiedades aterogénicas. Ratones apo E^{-/-} fueron alimentados con dietas occidentales isocalóricas, con el mismo contenido de nitrógeno y un 0,15% de colesterol, suplementadas con un 1% (p/p) de cis-9,trans-11-CLA (c9,t11-CLA), trans-10,cis-12-CLA (t10,c12-CLA) o ácido linoleico (dieta control) durante 12 semanas. Al final de la intervención dietética, se analizaron los efectos de los isómeros CLA en el desarrollo de lesiones vasculares ateroscleróticas, el metabolismo lipídico, la inflamación y el estrés oxidativo. La dieta t10,c12-CLA ejerció un marcado efecto proaterogénico, mientras que la dieta c9,t11-CLA impidió el desarrollo de aterosclerosis. La valoración de las lesiones en face mostró que con la dieta t10,c12-CLA se presentaban más extensiones dorsales y lumbares con focos ateroscleróticos. Además, los animales alimentados con t10,c12-CLA presentaban una marcada hiperlipemia, valores superiores de 8-iso-prostaglandina F2 α , placas ateroscleróticas más vulnerables, con menor contenido de células musculares lisas y fibras, mayor contenido de macrófagos y mayor activación, determinada como citotriosidasa plasmática, que el grupo control o con la dieta c9,t11-CLA. La actividad citotriosidasa plasmática se asoció más estrechamente con la extensión de la placa que con la tinción MOMA o los valores de proteína-líquidatrayente de monocitos. Nuestros resultados demuestran que los isómeros CLA modulan diferencialmente el desarrollo de aterosclerosis, c9,t11-CLA impide la aterosclerosis, mientras que t10,c12-CLA la promueve. Estas propiedades opuestas pueden deberse a efectos divergentes sobre los componentes lipídico, oxidativo, inflamatorio y fibrinogeno de esta enfermedad. En este modelo murino la citotriosidasa plasmática es mejor indicador para las intervenciones dietéticas grasas que la actividad de los monocitos de la placa.

COMENTARIO

Los isómeros CLA abundan en los productos derivados de los rumiantes y son componentes cuantitativamente importantes de la dieta humana (400-600 mg)¹. A estos compuestos se les han atribuido múltiples efectos, como el control de metabolismo energético, la resistencia a la insulina, y la modulación de la respuesta inmunitaria y la actividad plaquetaria. En relación con la aterosclerosis, se han descrito tanto efectos proaterogénicos como antiaterogénicos. En el presente estudio, Arbonés-Mainar et al describen que los isómeros t10,c12-CLA y c9,t11-CLA ejercen efectos marcadamente diferentes, incluso contrapuestos, sobre diferentes parámetros relacionados con la aterosclerosis. El efecto diferencial más llamativo es el observado en la extensión de las lesiones ateroscleróticas y su composición, sobre el que ejercen efectos claramente contrapuestos. El isómero c9,t11-CLA exhibe un efecto aparentemente ateroprotector, con relación al grupo control, en ratones apo E^{-/-} sometidos a dieta rica en colesterol que desarrollan espontáneamente lesiones ateroscleróticas. Por el contrario, el isómero t10,c12-CLA acentúa la formación de lesiones en estos animales. Éste es el primer estudio que compara directamente los efectos individuales de cada uno de los isómeros sobre la aterogénesis. Estudios recientes subrayan que los efectos de estos isómeros en la salud humana pueden ser muy diferentes. Efectivamente, estudios en modelos animales destacan el potencial efecto antidiabético del isómero c9,t11-CLA, que parece derivarse de su efecto antiinflamatorio en el tejido adiposo blanco². Por el contrario, varios estudios indican que en ciertos modelos animales el isómero t10,c12-CLA estimula la formación de tumores³. Los estudios en humanos indican que probablemente los resultados obtenidos en modelos animales hicieron que se sobrestimase el poder reductor de la grasa de los isómeros CLA⁴, lo que llevó a la comercialización de productos enriquecidos en CLA para perder peso. Sin embargo, a la luz de los estudios publicados recientemente, el isómero t10,c12-CLA, que estos productos dietéticos contienen en cantidad variable, podría ejercer efectos negativos sobre la salud humana a medio y largo plazo. De hecho, en algunos estudios se ha observado que la ingesta de alimentos suplementados con isómeros CLA no ayuda a perder peso, pese a que altera significativamente la expresión génica en tejidos como el tejido adiposo blanco⁵, con consecuencias que se desconocen actualmente. Este contexto realza la importancia de los resultados obtenidos por Arbonés-Mainar et al en la pared vascular. Además, en dicho estudio se observaron profundas diferencias en los efectos de los isómeros c9,t11-CLA y t10,c12-CLA en el perfil lipídico y en marcadores de inflamación y de estrés oxidativo. Finalmente, debe subrayarse que el modelo utilizado por estos autores puede resultar muy útil para profundizar en los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales los isómeros CLA pueden regular de forma diferencial el metabolismo de las grasas y la función hepática.

José Martínez González

Bibliografía

1. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res.* 2004; 43:553-87.
2. Moloney F, Toomey S, Noone E, Nugent A, Allan B, Loscher CE, et al. Antidiabetic effects of cis-9, trans-11-Conjugated Linoleic Acid may be mediated via anti-inflammatory effects in white adipose tissue. *Diabetes.* 2007;56:574-82.
3. Ip MM, McGee SO, Masso-Welch PA, Ip C, Meng X, Ou L, et al. The t10,c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice overexpressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis.* 2007 Jan 27 [Epub ahead of print].
4. Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:352-61.
5. Nazare JA, de la Perriere AB, Bonnet F, Desage M, Peyrat J, Maitrepierre C, et al. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2007;97:273-80.

El polimorfismo de un solo nucleótido -1131T>C del gen de la apolipoproteína A-V modula el metabolismo lipoproteico posprandial

A single nucleotide polymorphism of the apolipoprotein A-V gene 1131T>C modulates postprandial lipoprotein metabolism

Moreno R, Pérez-Jiménez F, Marín C, Moreno JA, Gómez P, Bellido C, Pérez-Martínez P, Jiménez-Gómez Y, Fuentes FJ, López-Miranda J

Arteriosclerosis. 2006;189:163-8.

El polimorfismo -1131T>C del promotor del gen de la apolipoproteína (apo) A-V modula las concentraciones de triglicéridos (TG). En este estudio se evalúa si este polimorfismo podría participar en la variabilidad individual observada durante la lipemia posprandial.

Un total de 51 voluntarios sanos (varones) apo E3E3 (12 con el genotipo -1131CC/CT y 39 con el genotipo -1131TT) recibieron una prueba de carga de vitamina A-grasa que contenía 1 g de grasa/kg de peso corporal y 60.000 U de vitamina A. Se extrajeron muestras de sangre a tiempo 0 y cada hora hasta la sexta y cada 2 h y 30 min hasta la undécima. Se determinaron los valores de colesterol y TG en plasma y de colesterol, TG, apo B-100, apo B-48 y retinil palmitato (RP) en las fracciones de lipoproteínas.

Los datos de lipemia posprandial revelaron que los individuos con el genotipo -1131CT/CC experimentaban una respuesta posprandial superior de los TG plasmáticos totales ($p = 0,043$), de las lipoproteínas-TG ricas en triglicéridos (TRL-TG) ($p = 0,002$) y de TRL-colesterol ($p = 0,004$), y menor de TRL-colesterol ($p = 0,004$) y TRL-RP ($p = 0,001$) que los individuos con el genotipo -1131TT.

Las modificaciones observadas en el metabolismo posprandial de las lipoproteínas en individuos con el polimorfismo apo A-V -1131T>C podrían estar involucradas en el aumento de las concentraciones plasmáticas de TG descrito previamente en portadores del alelo C.

COMENTARIO

Anormalidades en el metabolismo lipoproteico posprandial se han asociado con el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones. En los países desarrollados la ingesta frecuente de comidas ricas en grasas hace que el estado posprandial prevalezca sobre el ayuno y sea representativo de la situación metabólica de cada individuo. Aunque se conoce el efecto que ejercen diferentes nutrientes sobre la respuesta posprandial, hay una gran variabilidad individual que se atribuye a condicionantes genéticos. En el presente estudio, Moreno et al observan que el polimorfismo -1131T>C del promotor del gen de la apo A-V se asocia con una respuesta anómala en el metabolismo posprandial de los TG. Éste es el primer estudio que confirma en población de raza blanca (caucásica) observaciones similares realizadas previamente en estudios llevados a cabo en poblaciones asiáticas¹. De hecho, el alelo -1131C de la apo A-V se presenta con más frecuencia en población de origen asiático, y se ha asociado con valores plasmáticos más elevados de TG tanto en ayunas como después de la ingesta, y con un mayor riesgo de desarrollar dislipemia y cardiopatía isquémica (CI). La relevancia de la apo A-V en el metabolismo de los TG se ha evidenciado tanto en estudios genéticos de poblaciones como en modelos animales modificados genéticamente. Se ha observado que hay una relación estrecha entre los polimorfismos del gen de la apo A-V y las concentraciones plasmáticas de TG. El alelo -1131C se asocia con valores plasmáticos de apo A-V más bajos y valores de TG más elevados². Esto concuerda con los resultados obtenidos en animales con deficiencia de apo A-V, que presentan valores de TG 4 veces superiores a los normales; mientras que los animales en los que se ha sobreexpresado este gen los valores de TG son un 50-70% más bajos. Son varios los mecanismos que pueden explicar la relación inversa entre los valores de TG y la apo A-V. Las lipoproteínas de muy baja densidad, que carecen o poseen un menor contenido de apo A-V, podrían unirse deficientemente al receptor de las lipoproteínas de baja densidad y el aclaramiento de TRL del plasma sería más lento³. Recientemente se ha observado que la apo A-V también incrementa la unión de TRL a otros receptores de la familia del receptor de las LDL como el LRP⁴. Además, se ha propuesto que la apo A-V podría estimular la actividad de la lipoproteinlipasa, favoreciendo la lipólisis⁵. Ambos mecanismos explicarían la asociación inversa entre la apo A-V y los valores de TG plasmáticos. Sin embargo, persiste la duda de si los valores plasmáticos bajos de apo A-V pueden explicar todos los efectos observados. En este sentido, algunos estudios enfatizan el papel intracelular de la apo A-V en el procesamiento en el hígado de la lipidación de la apo B-100 que podría contribuir, al menos en parte, a los efectos observados. El estudio Eric-Norfolk,

publicado recientemente, confirma la asociación entre el polimorfismo -1131T>C y el riesgo de CI; sin embargo, esta asociación fue independiente de los valores de apo A-V⁶. En conclusión, son necesarios más estudios para establecer de una forma clara el papel de la apo A-V en el metabolismo lipídico y en los mecanismos a través de los cuales esta lipoproteína puede influir en el riesgo de CI. En este contexto, los resultados del presente estudio de Moreno et al son importantes porque confirman estudios previos que indican que el aumento de los valores de TG en individuos portadores del alelo C podría estar relacionado con la participación de la apo A-V en el metabolismo lipoproteico posprandial.

José Martínez González

Bibliografía

1. Jang Y, Kim JY, Kim OY, Lee JE, Cho H, Ordovas JM, et al. The -1131T>C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:832-40.
2. Ishihara M, Kujiroaka T, Iwasaki T, Nagano M, Takano M, Ishii J, et al. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein A-V concentration. *J Lipid Res*. 2005;46:2015-22.
3. 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.
4. Nilsson SK, Lookene A, Beckstead JA, Gliemann J, Ryan RO, Olivecrona G. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family. *Biochemistry*. 2007 Feb 28 [Epub ahead of print].
5. Fruchart-Najib J, Bauge E, Niculescu LS, Pham T, Thomas B, Rommens C, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319:397-404.
6. Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, Groen AK, Hutten BA, Boekholdt SM, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. *J Lipid Res*. 2006;47:2064-70.

Aumento de los valores plasmáticos de Fas soluble en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Estudio de atorvastatina sobre los marcadores de inflamación (Atorvastatin on Inflammatory Markers, AIM) un subestudio de ACTFAST

Increased soluble Fas Plasma Levels in subjects at High Cardiovascular Risk. Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) Study, a Substudy of ACTFAST

Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, De Teresa E, Saba Farsang C, Gaw A, Gensini GF, Leiter LA, Langer A, Martineau P, Hernández G, Egido J, on behalf of the ACTFAST investigators

***Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:168-74.**

Cada vez más datos indican que las interacciones Fas/li-gando de Fas participan en la aterogénesis. Nuestro ob-jetivo fue analizar las concentraciones de Fas soluble (sFas) y del ligando soluble de Fas (sFasL), en pacientes con alto riesgo cardiovascular y su modulación por el tratamiento con atorvastatina.

El ACTFAST fue un ensayo abierto, prospectivo, multi-céntrico, de 12 semanas que incluyó a pacientes (trata-dos o no con estatinas al inicio), con cardiopatía isqué-mica (CI), CI-equivalente, o riesgo de CI a 10 años superior al 20%. Los pacientes con colesterol unido a li-poproteínas de baja densidad (cLDL) entre 100 y 220 mg/dl (2,6 a 5,7 mmol/l) y triglicéridos \leq 600 mg/dl (6,8 mmol/l) fueron asignados a una dosis inicial de atorvas-tatina (10 a 80 mg/día), según el valor de cLDL en las pruebas de detección. De los 2.117 pacientes reclutados en ACTFAST, el estudio AIM incluyó a 1.078 pacientes no tratados con estatinas. Al final del estudio, el 85% de estos pacientes alcanzaron el cLDL objetivo. En pacien-tes con alto riesgo cardiovascular, la media de los valo-res de sFas era superior, y la de sFasL inferior a la de in-dividuos sanos. La atorvastatina redujo sFas en toda la población, así como en los pacientes con síndrome me-tabólico o diabetes. En el sFasL se observaron cambios mínimos.

Las concentraciones de sFas están aumentadas y las de sFasL, disminuidas en pacientes con alto riesgo cardio-vascular, lo que sugiere que estas proteínas pueden ser nuevos marcadores de daño vascular. La atorvastatina reduce sFas, lo que indica que el tratamiento a corto plazo con atorvastatina produce efectos antiinflamato-rios en estos pacientes.

COMENTARIO

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamato-ria crónica cuyas manifestaciones clínicas se producen como consecuencia de la rotura de pla-cas inestables, cuyo contenido en células infla-matorias suele ser elevado. Dichas células infla-matorias y las propias células vasculares liberan mediadores al torrente sanguíneo que pueden ser marcadores del estado de las lesiones y la evolu-ción de la enfermedad. En el presente trabajo, Blanco-Colio et al demuestran que los valores plasmáticos de sFas están incrementados mien-tras que los de sFasL están disminuidos en pa-cientes con alto riesgo cardiovascular. Ésta es la primera publicación en la que se analizan los va-lores de sFas y sFasL en un estudio multicéntrico de gran tamaño (AIM), lo que ha hecho posible obtener resultados que permiten subrayar la po-

tencial importancia de estas proteínas como marcadoras de daño vascular. sFas se genera a través de un mecanismo de ajuste alternativo que produce una proteína Fas que carece de dominio transmembrana (sFas), mientras que sFasL se libera de la membrana celular por acción de una metaloproteínasa. El descenso de los valores de sFasL en pacientes de alto riesgo se asocia presumiblemente con la disfunción endotelial que presentan estos pacientes, ya que FasL se expresa en el endotelio normal y se considera que éste contribuye de forma significativa a los valores circulantes de sFasL, cuya expresión es inhibida por citoquinas proinflamatorias inductoras de disfunción endotelial¹. El binomio Fas/ligando de Fas se expresa en las lesiones ateroscleróticas donde se ha relacionado con inflamación y apoptosis de las células vasculares y células inflamatorias infiltradas en la pared. La unión de Fas a su ligando puede causar apoptosis celular pero, dependiendo de las condiciones, puede producir un aumento de la proliferación celular, de la expresión de proteínas asociadas a la respuesta inflamatoria como MCP-1 e interleucina 8 (IL-8) y de la infiltración de monocitos². De hecho, la sobreexpresión del FasL en arterias de conejos hipercolesterolémicos acelera la formación de lesiones ateroscleróticas³. Blanco-Colio *et al* demuestran que el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina) reduce los valores de sFas, lo que sugiere que el fármaco puede ejercer un efecto antiinflamatorio a corto plazo. El efecto del fármaco se evidenció tanto en pacientes diabéticos como en pacientes con síndrome metabólico o hipertensión. Por el contrario, no se observó efecto significativo de la atorvastatina en los valores plasmáticos de sFasL. Es de destacar que, en un estudio previo, Blanco-Colio *et al* mostraron que el tratamiento prolongado (1 año) con atorvastatina normalizaba los valores de sFasL en pacientes con hipercolesterolemia familiar combinada⁴. Estos resultados sugieren que quizá se requiera un tratamiento más prolongado con el fármaco que en el presente estudio fue de sólo 12 semanas. Finalmente, es importante destacar que los valores de sFas no se correlacionaron con los valores de cLDL antes ni después del tratamiento farmacológico. De hecho, se desco-

noce el mecanismo por el que las estatinas modulan los valores plasmáticos de sFas, que podrían ser un reflejo de los efectos antiinflamatorios de estos fármacos a nivel vascular. Dichos efectos se han constatado tanto en pacientes como en modelos animales. En efecto, utilizando la técnica tomografía por emisión de positrones (PET) se ha observado que la simvastatina reduce la captación de 18-FDG por las placas ateroscleróticas, efecto que no se correlaciona con la reducción del cLDL plasmático⁵. En este mismo sentido, los resultados de un reciente estudio en un modelo animal deficiente en apolipoproteína E y FasL sugieren que las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios independientes de su acción hipolipemiente⁶. Se necesitan más estudios para determinar los mecanismos específicos a través de los cuales la atorvastatina ejerce el efecto descrito por Blanco-Colio *et al* en el presente estudio y si dicho efecto, probablemente independiente de su efecto hipolipemiente, es compartido por el resto de estatinas comercializadas actualmente.

José Martínez González

Bibliografía

1. Sata M, Walsh K. TNF α regulation of Fas ligand expression on the vascular endothelium modulates leukocyte extravasation. *Nat Med*. 1998;4:415-20.
2. Schaub FJ, Han DK, Liles WC, Adams LD, Coats SA, Ramachandran RK, *et al*. Fas/FADD-mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. *Nat Med*. 2000;6:790-6.
3. Schneider DB, Vassalli G, Wen S, Driscoll RM, Sassani AB, DeYoung MB, *et al*. Expression of Fas ligand in arteries of hypercholesterolemic rabbits accelerates atherosclerotic lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:298-308.
4. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Sol JM, Díaz C, Hernández G, Egido J. Decreased circulating Fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis: normalization by atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1188-94.
5. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, *et al*. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1825-31.
6. Aprahamian T, Bonaglio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, *et al*. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006;177:3028-34.