

A-I, deben presentar también una disminución en la actividad LCAT y/u otras alteraciones que conduzcan a una maduración defectiva de las HDL, una situación que produciría un incremento del catabolismo de los lípidos asociados a las HDL. En conclusión, los aminoácidos 165-175 de la apo A-I son esenciales para el normal metabolismo de la HDL, como mínimo por el hecho de su participación en la activación de LCAT. Sin embargo, Apo A-I_{Mallorca} no se asocia necesariamente con signos clínicos de aterosclerosis.

COMENTARIO

Las hipoalfalipoproteinemias son un grupo de dislipemias cuya característica común es la de presentar concentraciones de cHDL por debajo de 0,9 mmol (35 mg/dl) o inferiores al percentil 10, de acuerdo con la edad, la raza y el sexo. Si además se cumple que al menos un familiar en primer grado presenta una concentración de cHDL por debajo de los valores mencionados, se trata de una hipoalfalipoproteinemia familiar (HALPF). Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la concentración de colesterol en las HDL es un predictor de riesgo independiente de enfermedad coronaria prematura (ECP). Aproximadamente, una cuarta parte de los sujetos con ECP padecen HALPF, de los cuales el 44% son hipertrigliceridémicos, el 40% tienen hiperlipemia familiar combinada y sólo un 16% presentan HALPF aislada¹. Por otro lado, a pesar de las bajas concentraciones de cHDL, algunos sujetos con HALPF aislada no desarrollan ECP, la cual es más frecuente en sujetos que presentan factores de riesgo adicionales, como cifras elevadas de triglicéridos, lipoproteínas ricas en apo B o hábito tabáquico².

La HALPF se debe a alteraciones genéticas en las proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico. Los análisis de segregación familiar han demostrado que la HALPF es, en la mayoría de los casos, de herencia poligénica; sin embargo, en un pequeño porcentaje (10%) la herencia es de tipo dominante o recesiva³. Se han descrito casos de hipoalfalipoproteinemia como consecuencia de mutaciones en los genes de la apo A-I, ABC-1, LCAT y glucocerebrosidasa ácida lisosomal. La apo A-I es el principal componente estructural y funcional de las partículas HDL. Durante la última década, la importancia metabólica de apo A-I ha sido confirmada a través de estudios realizados con animales transgénicos, que han demostrado que proporciona una importante protección frente al desarrollo de arteriosclerosis. La estructura de apo A-I no se conoce con exactitud, debido a que su cristalización no ha sido todavía posible, lo que impide abordar su estudio por cristalografía de rayos X. Sin embargo, se ha conseguido por técnicas de análisis de estructura de proteínas y de difracción de rayos X del fragmento amino inicial proponer un modelo de estructura de la apo A-I que, muy probablemente, coincide con la estructura real. Dicho modelo propone que apo A-I consta de 8 hélices alfa anfipáticas de 22 aminoácidos y 2 hélices alfa de 11

Apo A-I_{Mallorca} dificulta la activación de LCAT e induce de forma dominante la aparición de hipoalfalipoproteinemia familiar

Apo A-I_{Mallorca} impairs LCAT activation and induces dominant familial hypoalphalipoproteinemia

J.M. Martín-Campos, J. Julve, J.C. Escola, J. Ordóñez-Llanos, J. Gómez, J. Binimelis, F. González-Sastre y F. Blanco -Vaca

J Lipid Res 2002;43:115-23

La apolipoproteína (apo) A-I es la proteína mayoritaria de la HDL y actúa como cofactor para la LCAT. En este trabajo se describe una extensa familia española, residente en la isla mediterránea de Mallorca, que presenta una forma dominante de hipoalfalipoproteinemia. El perfil lipídico de esta familia se estudió debido a que uno de sus miembros, un varón de 40 años de edad con signos de aterosclerosis coronaria, presentaba una deficiencia grave de HDL. No obstante, ninguno de los otros miembros de la familia poseía un historial conocido de enfermedad cardiovascular. El análisis de la secuencia del gen apo A-I en los miembros afectados identificó una delección de 33 pares de bases, correspondiente a los residuos 165-175 de la proteína madura, con eliminación de los 11 primeros aminoácidos de la repetición interna 7. Apo A-I_{Mallorca} se asocia con deficiencia en el cHDL (con una concentración que oscila entre el 8 y el 48% de los valores presentes en los no portadores) y una disminución de 2 a 3 veces en las concentraciones plasmáticas de apo A-I y apo A-II, así como en la actividad LCAT endógena, juntamente con una ligera disminución en la capacidad de eflujo del colesterol sérico. El bloqueo de la actividad LCAT en las partículas de HDL que únicamente contienen la forma mutada de apo A-I no es suficiente para explicar el patrón de herencia dominante. Las partículas de HDL que contienen la forma nativa de apo A-I y, como mínimo, una forma mutada de apo

aminoácidos separadas por giros beta⁴. La hélice alfa anfipática es un elemento estructural común a todas las proteínas intercambiables.

Hasta la fecha, se han descrito más de 60 mutaciones diferentes en el gen de apo A-I, de las cuales sólo el 60% están asociadas a HALP. Es intrigante constatar que unas mutaciones se asocian con HALP y otras no, así como el hecho de que sólo una pequeña proporción de las mismas se asocia claramente con ECP. La mayoría de las variantes de apo A-I asociadas a concentraciones de chLD bajas se localizan en la región de los aminoácidos 140-173.

En este sentido el artículo de Martín-Campos aporta una importante contribución que nos permiten entender mejor las relaciones estructura-función de esta proteína. La variante apo A-I_{Mallorca} que han encontrado, y de la que hacen un amplio estudio de caracterización, es una delección en pauta que elimina 11 aminoácidos. Esta región contiene las hélices alfa 6 y 7 (residuos 143-186), donde probablemente se localizan los principales dominios responsables de la activación de la LCAT y del eflujo de colesterol. La delección afecta a la hélice alfa y el giro en beta, produciendo una especie de apo A-I con un importante cambio conformacional que sería el responsable de la pérdida de capacidad de activar a la LCAT que presenta esta variante.

Los autores han conseguido estudiar a tres generaciones de la familia portadora de la apo A-I_{Mallorca} y han observado que está asociada con una herencia dominante. Otras variantes de esta zona han sido estudiadas cinéticamente y se ha demostrado que las bajas concentraciones de apo A-I de los sujetos portadores están causadas generalmente por tasas elevadas de catabolismo (FCR), mientras que las tasas de síntesis (SR) son normales.

Dado que las partículas de las HDL contienen varias moléculas de apo A-I, es posible que la apo A-I_{Mallorca} ejerza un efecto dominante, acelerando el catabolismo de las partículas HDL, con lo que probablemente esta variante también sea una de las formas mutadas de la proteína con un elevado FCR.

La mayoría de las mutaciones en el gen de apo A-I no se asocian con enfermedad coronaria, a pesar de detectarse en sujetos con un notable descenso del chDL. En este sentido, este artículo nos aporta otra importante contribución, ya que entre los portadores de la variante estudiados, sólo el probando presenta signos de arteriosclerosis coronaria en el que concurren dos importantes factores de riesgo de ECP, como son el tabaquismo y la historia de hiperlipemia combinada. Es posible que las pequeñas cantidades de apo A-I silvestre de los portadores heterozigotos sea suficiente para conservar la capacidad antiaterogénica de las HDL, en ausencia de otros factores de riesgo. Por otro lado, se ha demostrado que las partículas gamma-LpE y LpA-IV, subfracciones cuantitativamente minoritarias de las HDL, contribuyen de manera importante en el eflujo de colesterol que se realiza en el plasma de sujetos con deficiencia de apo A-I. Este estudio nos demuestra que los casos "raros" constituyen un laboratorio natural que permite avanzar en el conocimiento científico mucho más deprisa que el estudio de miles de casos "normales", en que las variaciones que se pueden observar son muy sutiles.

M. Pocovi Mieras

Bibliografía

1. Coresh J, Beaty TH, Prenger VL, Xu J, Kwiterovich PO. Segregation analysis of HDL3-C levels in families of patients undergoing coronary arteriography at an early age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;14:1233-49.
2. Genest J Jr, Cohn J. Plasma triglyceride rich lipoprotein and high density lipoproteins disorders associated with atherosclerosis. *J Investig Med* 1998; 46:351-48.
3. Tall AR, Breslow JL. Plasma high-density lipoproteins and atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1996; p. 105-28.
4. Segrest JP, Jones MK, Deloof H, Brouillet CG, Venkatachalamath YV, Anantharamaiah GM. The amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins. A review of secondary structure and function. *J Lipid Res* 1992;33:141-66.