

Modificación de las LDL

Dr. Holvoet

Center for Experimental Surgery and Anesthesiology, Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica.

La LDL nativa (no modificada) es una forma no aterogénica, mientras que se ha descrito que la modificación de la LDL proporciona a esta partícula características aterogénicas. La oxidación es una de las modificaciones de la LDL estudiadas con más profundidad y, aunque existe controversia sobre si la oxidación de la LDL puede producirse en el torrente circulatorio, se acepta el hecho de que una vez que atraviesa la barrera endotelial, la LDL puede modificarse, al quedar retenida en la matriz subendotelial. Por diversos mecanismos como el estrés oxidativo, o la inflamación, las células de la pared arterial generan radicales libres, que actúan sobre los lípidos de la partícula, dando lugar a la denominada LDL mínimamente modificada (LDLmm). La LDLmm puede inducir respuestas en los diferentes tipos celulares que se encuentran en la pared arterial. Por ejemplo, dicha partícula induce la expresión de las moléculas de adhesión VCAM e ICAM-1, implicadas en la atracción de monocitos que se diferencian a macrófagos, una vez han pasado a la capa íntima. Los macrófagos inducen otras moléculas proinflamatorias y oxidan más la LDLmm dando lugar a la LDL extensamente oxidada (LDLox). En la LDLox la apolipoproteína B se encuentra modificada, de manera que pierde su afinidad por el receptor de LDL; en cambio, es reconocida por los receptores *scavenger* del macrófago, originándose las células espumosas que pueden sufrir apoptosis. Además del efecto mencionado sobre los monocitos, la LDLmm también puede ejercer su efecto sobre las células musculares lisas (SMC) y las células endoteliales. En las SMC origina su migración de la capa media a la íntima, donde proliferan y, a su vez, pueden convertirse en células espumosas, ya que también expresan el receptor *scavenger*. Sobre las células endoteliales aumenta la secreción del factor tisular y trombina, disminuyendo la de NO y PGI₂.

Otra modificación de la LDL es la denominada LDL-MDA, que se origina a partir de la síntesis de

prostaglandinas, la activación plaquetaria y/o la actividad fosfolipasa, de manera que los residuos de lisina son modificados por aldehídos.

En el laboratorio del Dr. Holvoet, en la Universidad de Leuven, se desarrollaron anticuerpos monoclonales que son capaces de detectar LDLox y LDL-MDA. El sistema de detección se basa en un equipo ELISA de tipo sándwich que está comercializado por la empresa Mercodia AB. En la superficie de la placa está el anticuerpo monoclonal anti-LDLox o anti-LDL-MDA, al cual se unirá la LDL modificada, y ésta, a su vez, será reconocida por un anticuerpo secundario antiapolipoproteína B marcado con peroxidasa; dicha enzima cataliza la reacción con el sustrato produciendo una señal detectable.

Con este método se han determinado estas formas modificadas de LDL en pacientes y controles con dos objetivos principales. Uno de ellos fue estudiar la relación entre LDLox y riesgo cardiovascular; para ello, se valoró la capacidad de estos ensayos ELISA para mejorar el índice global de riesgo, o Global Risk Assessment Score (GRAS). El siguiente objetivo fue identificar a los pacientes con enfermedad cardiovascular (EC); los grupos estudiados fueron:

- Pacientes con EC comprobada angiográficamente.
- Hipercolesterolémicos familiares.
- Dislipémicos.
- Hipertensos.
- Fumadores.

Respecto al primer objetivo se determinó que la medida de LDLox presenta una mayor relación con el riesgo cardiovascular que la que se encuentra mediante GRAS o el cociente colesterol total/cHDL. Además, se demuestra que la determinación de LDLox por estos métodos es aditiva al GRAS y a los factores de riesgo clásicos, mejorando su valor predictivo. Como consecuencia, la determinación de LDLox es un marcador sensible de riesgo cardiovascular.

Asimismo, en cuanto a la identificación de pacientes se obtuvo que la valoración de LDLox determinó que los enfermos de EC presentan en la circulación plasmática más LDLox que los individuos controles. Se puede concluir que la determinación de LDLox es un marcador de EC, obteniéndose un 85% de sensibilidad y un 95% de especificidad.

Por otra parte, los valores de LDL-MDA en el plasma reflejan el daño endotelial. Para este estudio fueron analizados pacientes con angina estable, inestable y con infarto agudo de miocardio (IAM). En todos estos individuos los valores de colesterol total, triglicéridos y LDLox fueron similares. Sin embargo, en la angina inestable existe una mayor presencia de LDL-MDA. Por otra parte, la troponi-

na estuvo elevada en la angina inestable y en mayor grado en el IAM. Se puede considerar, pues, que la LDL-MDA indica lesión endotelial y la inestabilidad de la placa, siendo un marcador de síndromes coronarios agudos.

En definitiva, en la conferencia del Dr. Holvoet quedó patente la utilidad de este método ELISA para la discriminación de pacientes y la evaluación del riesgo cardiovascular, a la vez que apoya la relación entre la oxidación de LDL y la arteriosclerosis.

S. Benítez y V. Ribas

Unitat de Lípids i Metabolisme Servei de Bioquímica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.