

indirectamente, pueda modular este proceso.

Existen en la actualidad estudios multicéntricos de ámbito europeo que abordan estos aspectos y deberían sin duda contribuir a esclarecer el papel de la apo E en el metabolismo de la vitamina A<sup>2</sup>.

Lo expuesto hasta ahora, junto con las bien demostradas diferencias que existen entre varones y mujeres en el metabolismo de los triglicéridos, podría ayudar a comprender estos resultados, aunque cabe recordar que la muestra de mujeres estudiadas era el doble de la de varones y, por tanto, no debe excluirse que aumentando la potencia del estudio dichas diferencias fueran también observables en varones. Otro factor determinante al evaluar la contribución relativa de una variante genética como la de APOE es el grado de "anormalidad metabólica" de la población estudiada. En ausencia de estrés metabólico, la influencia genética tiende a parecer tenue y se manifiesta en mayor medida cuando el organismo está sujeto a mayores grados de exigencia metabólica. Por ello, no sería sorprendente que al analizar el papel de APOE sobre las vitaminas liposolubles en poblaciones dislipémicas o diabéticas su efecto fuera mayor. En resumen, este trabajo aborda un tema novedoso y aporta datos que sin duda han de permitir avanzar en el conocimiento tanto de las múltiples acciones de la apo E como del metabolismo de la vitaminas liposolubles.

J. Ribalta

### Bibliografía

1. Rubin J, Berglund L. Apolipoprotein E and diets: a case of gene-nutrient interaction? *Curr Opin Lipidol* 2002;13:25-32.
2. Rock E, Winkhofer-Roob BM, Ribalta J, Scotter M, Vasson MP, Brtko J, et al. Vitamin A, vitamin E and carotenoid status and metabolism during ageing: functional and nutritional consequences (VITAGE Project). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:70-3.

### **Analysis of apolipoprotein A-I, lecithin:cholesterol acyltransferase and glucocerebrosidase genes in hypoalphalipoproteinemia**

Análisis de los genes de la apolipoproteína A-I, lecitincolesterol- aciltransferasa y glucocerebrosidasa en la hipoalfalipoproteinemia

**D. Recalde, A. Cenarro, A.L. García-Ofín, D. Gómez-Coronado, F. Civeira F y Pocovi M.**

**Atherosclerosis 2002;163:49-58**

La hipoalfalipoproteinemia (HALP) es una dislipemia caracterizada por concentraciones bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una importante

contribución genética. Sin embargo, no se han encontrado mutaciones genéticas comunes asociadas con esta alteración. Los autores han investigado el promotor y la secuencia codificante de los genes de la apolipoproteína (apo) A-I y de la lecitincolesterol-aciltransferasa (LCAT) y la región 5' de la apo C-III mediante SSCP y análisis de heterodúplex, y la secuencia del ADN, en 66 sujetos no relacionados con valores bajos de cHDL recurrentes. Asimismo han estudiado las variantes N370S y L444P en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) mediante el análisis de fragmentos de restricción. Detectaron, en seis sujetos heterocigotos, tres mutaciones en el gen de la apo A-I (L144R, W108R y g.1833C>T) y tres mutaciones en el gen de la LCAT (S208T, I178T, IVS3-23C>A). Además, identificaron un nuevo sitio polimórfico en el gen de la LCAT (g.4886C>T). Las frecuencias alélicas de los polimorfismos g.(-636)C>A, g.(-625)G>A, g.(-620)T>del, g.(-479C>T) y g.(-452)T>c, localizados por delante del gen de la apo C-III, se situaron en el rango normal, sin que se encontrara ninguna otra mutación en esta región. Se determinó que dos sujetos con HALP eran portadores de la mutación N370S en el locus GBA. En conclusión, el 12% de los sujetos con HALP era portador de mutaciones en los genes de la apo A-I, LCAT o GBA que podrían explicar este fenotipo. Estos resultados confirman la heterogeneidad molecular, genética y fenotípica de la HALP.

### COMENTARIO

El cHDL ejerce una serie de acciones antiaterogénicas, como el transporte reverso de colesterol, interferencia con la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con las acciones de la LDL-oxidada. El descenso del cHDL de origen genético, relacionado con la HALP primaria favorece el desarrollo de enfermedad coronaria prematura. Recientemente se ha observado un aumento del grosor íntima-media en los pacientes con HALP primaria, como expresión de arteriosclerosis subclínica<sup>1</sup>.

No se conocen por completo las mutaciones genéticas responsables de la HALP primaria. El objetivo del trabajo fue analizar la prevalencia de mutaciones en genes íntimamente relacionados con el metabolismo del cHDL, como el de la apo A-I, LCAT y GBA en un grupo de personas con HALP. La originalidad del trabajo radica en que ningún estudio previo había estudiado la contribución combinada de estas alteraciones genéticas en el desarrollo de HALP.

La apo A-I promueve el eflujo de colesterol desde las células periféricas. La frecuencia de la mutación en el gen de la apo A-I encontrada por Recalde et al (4,5%) es similar a la observada en un grupo de 67 niños japoneses con HALP (6%)<sup>2</sup>. Recientemente se han descrito dos mutaciones que afectan a la apo A-I y producen HALP: la apo A-I Finland<sup>3</sup>, que disminuye la activación de la LCAT, altera la secreción hepática de apo A-I y hace que la apo A-I sea susceptible a la proteólisis, y en segundo lugar la apo A-I MALLORCA, que daña la activación de la LCAT<sup>4</sup>.

La LCAT cataliza la esterificación del colesterol libre. Existen dos fenotipos clínicos y bioquímicos de

mutaciones en el gen de la LCAT: el déficit familiar de LCAT y la enfermedad de los ojos de pez. Recalde et al encuentra que un 4% de los sujetos con HALP tenía mutaciones en el gen de la LCAT. Este es el primer estudio extenso hasta la fecha que analiza la mutación I178T del gen de la LCAT en personas con HALP. En el estudio se observó que los heterocigotos para la mutación I178T presentaban disminución de la actividad enzimática. Como hallazgo original, describe una nueva mutación silente en el gen de la LCAT (g.4886>T) en el 12% de los casos con HALP. En Finlandia se ha descrito una mutación denominada LCAT(Fin) que cursa con disminución marcada de la actividad de la LCAT y que explicaría el 5% de los casos de HALP<sup>5</sup>. La GBA produce la hidrólisis de la glucosilceramida y mutaciones en su gen causan la enfermedad de Gaucher e HALP<sup>6</sup>. Recalde et al encontraron dos heterocigotos para la variante N370S, frecuencia 5 veces superior a la esperada en una población no judía. La expresión final de la HALP es resultado de una interacción compleja entre un gran número de factores genéticos y ambientales. Los autores han encontrado que un 12% de las personas con descenso del cHDL tenían mutaciones en algunos de los tres genes estudiados. La frecuencia alélica era de 0,061, lo que indica que estos tres genes tienen un gran protagonismo en la población estudiada. El trabajo apoya la idea de que la HALP tiene una alta complejidad y heterogeneidad genética y fenotípica. Son necesarias nuevas investigaciones que analicen otras mutaciones que participan en la genética de la HALP y conocer cómo los factores ambientales (alimentación, obesidad, sedentarismo, tabaquismo) influyen en la expresión fenotípica de las mismas.

R.A. Fernández de la Puebla

#### Bibliografía

1. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Tremoli E, Sirtori CR, Calabrese L, et al. Increased carotid artery intima-media thickness in subjects with hypoalphalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:317-22.
2. Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Fukayama H, Hirano C, Shima Y, Yamamoto N, et al. Frequent occurrence of hypoalphalipoproteinemia due to mutant apolipoprotein A-I gene in the population: a population-based survey. *Human Mol Genet* 1999;8:331-6.
3. McManus DC, Scott BR, Franklin V, Sparks DL, Marcel YL. Proteolytic degradation and impaired secretion of an apolipoprotein A-I mutant associated with dominantly inherited hypoalphalipoproteinemia. *J Biol Chem* 2001;276:292-302.
4. Martín-Campos JM, Julve J, Escola JC, Ordóñez-Llanos J, Gómez J, Binimelis J, et al. Apo A-I (MALLORCA) impairs LCAT activation and induces dominant familial hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000;43:115-23.
5. Miettinen HE, Gylling H, Tenhunen J, Virtamo J, Jauhainen M, Huttunen JK, et al. Molecular genetic study of Finns with hypoalphalipoproteinemia and hyperalphalipoproteinemia: a novel Gly230 Arg mutation (LCATFin) of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) accounts for 5% of cases with very low serum HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:591-8.
6. Pocoví M, Cenarro A, Civeira F, Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Mozas P, et al. Beta-glucocerebrosidase gene locus as a link for Gaucher's disease and familial hypo-alpha-lipoproteinemia. *Lancet* 1998;351:1919-23.

### ***Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia***

*Efecto de la atorvastatina y el bezafibrato en las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva en la hiperlipemia combinada (mixta)*

J.A. Gómez-Gerique, E. Ros, J. Oliván, J.M. Mostaza, M. Vilardell, X. Pintó, F. Civeira, A. Hernández, P. Marques da Silva, A. Rodríguez-Botaro, D. Zambón, J. Lima, C. Díaz, R. Aristegui, J.M. Sol, J. Chaves y G. Hernández, ATOMIX investigators

*Atherosclerosis* 2002;162:245-51

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador no específico pero sensible de la inflamación sistémica subyacente. Los títulos elevados de PCR se correlacionan con el riesgo futuro de sufrir un accidente cardiovascular. El presente estudio evaluó, en 103 pacientes con hiperlipemia combinada (mixta), los efectos en las concentraciones de PCR después de 6 y 12 meses de tratamiento con atorvastatina (10-40 mg) y bezafibrato (400 mg). El número de factores de riesgo cardiovascular en un paciente determinado se asoció con las concentraciones basales de PCR. Después de 6 meses y un año, el tratamiento con atorvastatina se asoció con disminuciones significativas ( $p < 0,001$ ) del 29 y el 43%, respectivamente, respecto a los valores basales de PCR, mientras que los pacientes tratados con bezafibrato mostraron reducciones no significativas del 2,3 y el 14,6%, respectivamente ( $p = 0,056$  y  $0,005$  para las diferencias respectivas entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses y al año). La magnitud del cambio en la PCR tras un año se relacionó de forma directa con los títulos basales de PCR. El análisis de covarianza mostró que los descensos en la PCR en el grupo de atorvastatina no se relacionaban con reducciones en el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL); sin embargo, sí se asociaron de forma directa con los cambios en triglicéridos ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,047$ ) y en forma inversa con los cambios en colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,045$ ). Un modelo en el que se incluyeron los valores basales de PCR y el efecto del tratamiento mostró que la utilización de la atorvastatina fue un factor de previsión de cambio en las concentraciones de PCR con el tiempo ( $\beta = 0,82$ ;  $p = 0,023$ ). Estos resultados apuntan a un potencial beneficio antiaterosclerótico adicional de la atorvastatina en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.

#### COMENTARIO

*La arteriosclerosis, proceso que mediante complejos mecanismos invade la luz de los vasos provocando la conocida clínica cardiovascular, está estrechamente unida*