

los autores<sup>4</sup>, de que en general la apo B defectuosa causa manifestaciones bioquímicas y clínicas menos graves que el defecto del receptor de LDL. Se había hipotetizado que esto podría ser debido a la existencia de un ligando alternativo a la apoB en VLDL, IDL y LDL, que es la apo E. Ésta también parece ser la base de una, en general, buena respuesta al tratamiento con estatinas y/o resinas de intercambio iónico, incluso en casos de apo B-100 defectuosa familiar homocigota<sup>5</sup>. Ello parece debido fundamentalmente a que el aumento de receptores de LDL aumenta el aclaramiento de IDL mediado por apo E, disminuyendo con ello la síntesis de LDL. El trabajo que se comenta<sup>4</sup> no da detalles sobre la respuesta al tratamiento de estos pacientes, pero en función de los datos antes reseñados se esperaría en general una buena respuesta al tratamiento hipolipemiente. Por todo ello, al menos por el momento y desde un enfoque estrictamente asistencial, no parece haber datos que aconsejen determinar el genotipo de apo B-100 defectuosa familiar en los laboratorios clínicos de Galicia o en los de otros países europeos con una frecuencia mayor de la enfermedad.

## F. Blanco Vaca

### Bibliografía

1. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6919-23.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 2863-913.
3. Real JT, Chaves JF, Ascaso JF, Armengod ME, Carmena R. Estudio del defecto familiar de apo B-100 en sujetos con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia primaria: identificación de la primera familia afectada en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:15-7.
4. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, et al. The apolipoprotein BR3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;165:127-35.
5. Ejarque I, Civer M, Ascaso JF, Knecht E, Armengod E, Carmena R, et al. Identificación y caracterización del primer español con defecto homocigoto familiar de unión de la apolipoproteína B-100. *Med Clin (Barc)* 2001;116:138-41.

## Low density lipoproteins downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and the arterial wall

Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casani L, Badimón L.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1409-14.

La hipercolesterolemia induce disfunción endotelial, una pieza clave en el proceso arteriosclerótico, y modula

la expresión de genes diana en las células endoteliales vasculares.

Por análisis de expresión diferencial, se ha estudiado el efecto de concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas en la expresión de genes endoteliales. Los niveles de ARNm de la lisil oxidasa (LOx), una enzima implicada en el entrecruzamiento de colágeno y elastina, se regularon a la baja por el tratamiento con LDL de células endoteliales de manera dependiente de la concentración y el tiempo (80% de inhibición tras 24 h de incubación con 180 mg/dl de LDL). Esta reducción de la expresión de LOx se asoció con una disminución de su actividad (inhibición del 40 y del 54%, respectivamente, tras 24 y 48 h de tratamiento con LDL). La vida media del ARNm de LOx no se modificó por la LDL, pero la inhibición transcripcional bloqueó el efecto de la misma. La inhibición de la actividad LOx tanto por LDL como por b-aminopropionitrilo, un inhibidor de la LOx, aumentó la permeabilidad endotelial ( $192 \pm 0,19$  veces y  $3,37 \pm 0,74$  veces, respectivamente). De forma interesante, se observó *in vivo* una reducción de la expresión de LOx (3,5 veces) en la pared vascular de cerdos hipercolesterolémicos.

Estos hallazgos sugieren que la regulación a la baja de LOx por LDL podría contribuir a la disfunción endotelial causada por la hipercolesterolemia, contribuyendo de esta manera a la formación de la placa ateromatosa.

### COMENTARIO

Los numerosos ensayos clínicos llevados a cabo durante las décadas pasadas han demostrado de forma inequívoca la existencia de una relación causal entre la presencia de concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la formación de la placa de ateroma. Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios con objeto de conocer el mecanismo responsable de esta asociación.

El proceso de formación de la placa de ateroma comienza por una alteración de las propiedades del endotelio vascular que provoca la atracción y la adhesión de monocitos circulantes. La entrada de estos monocitos a la íntima y la posterior conversión de estos monocitos a células espumosas da lugar a la formación de la estría grasa, que puede considerarse la lesión inicial. Los estudios llevados a cabo hasta el momento habían demostrado que la hipercolesterolemia produce un incremento de las moléculas de adhesión celular (VCAM). Además, la hipercolesterolemia induce la expresión de MCP-1, un factor quimiotáctico de monocitos. En cuanto al papel de las LDL en el cambio de permeabilidad endotelial, existía una controversia. Mientras que algunos autores indicaban que las LDL moderadamente oxidadas, pero no las nativas, inducían cambios de permeabilidad, otros negaban el papel de las LDL. Mediante el estudio de expresión diferencial de células endoteliales tratadas con concentraciones aterogénicas de LDL nativas, Rodríguez et al demuestran una disminución de la expresión del gen de la

lisil oxidasa (LOx). Posteriormente confirman estos resultados en un modelo in vivo.

LOx es una enzima que cataliza la desaminación oxidativa de las cadenas laterales de lisina de la molécula de tropocolágeno para dar lugar al colágeno maduro. Se sabía que BAPN, un inhibidor específico de LOx, produce un aumento de permeabilidad endotelial que se atribuye a una inhibición de la maduración del colágeno. Los autores de este trabajo entran en la ya mencionada polémica del efecto de las LDL sobre la permeabilidad utilizando un modelo experimental consistente en monocapas de células endoteliales en cultivo. Sus resultados confirman un cambio de permeabilidad acorde con un posible cambio de la estructura de la matriz extracelular.

El conjunto de estos resultados atribuye un nuevo papel a las LDL en el desarrollo de la placa de ateroma. Sería interesante conocer el mecanismo por el que se produce la inhibición, sobre todo porque los autores indican que sus resultados preliminares parecen indicar que es diferente al clásico, mediado por proteínas de unión al elemento de regulación por esteroides. Un nuevo mecanismo podría proporcionar una nueva diana terapéutica para bloquear de forma específica uno de los pasos claves del desarrollo de la lesión.

**J.C. Rodríguez Rey**