

tre las líneas celulares CLM y MEF, especialmente en la fracción celular y de la MEC; el porcentaje de HSPG es mayor en las células MEF y, por el contrario, el porcentaje de CSPG es mayor en las CML, algo que puede ser muy trascendente debido a las diferentes funciones conocidas de CSPG y HSPG. Los resultados del estudio indican que sólo la eliminación de heparán sulfato de los PG tiene consecuencias sobre la internalización de LDLag, lo que concuerda con las funciones antes descritas para los HSPG, y se ha demostrado, tal como indican los autores, la especificidad de los HSPG en la internalización de LDLag. Además, el estudio muestra las diferencias de función entre los HSPG de CML y MEF. Mientras que en CML los HSPG sólo facilitarían el proceso de internalización de LDLag por parte de la proteína LRP, en células MEF los HSPG tienen un papel adicional en la internalización de LDLag al de la proteína LRP. Estas diferencias pueden deberse a la gran cantidad de HSPG asociados a las células MEF, en comparación con los asociados a las CML, y a su diferente composición. En las células MEF los principales HSPG son los sindecanos, asociados a la fracción celular, y que se han descrito como muy eficientes en procesos de internalización. Por el contrario, en CML el principal HSPG es perlecano, asociado a la fracción celular y de matriz, y poco eficiente en procesos de internalización. Asimismo, los autores señalan que la distribución de la proteína LRP es diferente entre estos tipos celulares, mucho menor en fibroblastos, comparada con CML de la pared arterial. Por último, los autores demuestran que un porcentaje de aproximadamente un 25% de la acumulación de EC en ambos tipos celulares puede ser debido a un mecanismo de cooperación entre LRP y HSPG.

En resumen, los resultados descritos en el presente trabajo junto con otros datos bibliográficos indican la complejidad del sistema de internalización de lipoproteínas en la que están implicados la proteína LRP y los HSPG. Este proceso está íntimamente relacionado con la aterogenia, fenómeno al que estaría ligada gran parte de la importancia que tiene el presente trabajo.

M. Reina

Bibliografía

1. Llorente-Cortes V, Otero-Vinas M, Hurt-Camejo E, Martínez-González J, Badimon L. Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL receptor-related protein and LDL receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:387-93.
2. Mahley RW, Ji ZS, Brecht WJ, Miranda RD, He D. Role of heparan sulfate proteoglycans and the LDL receptor-related protein in remnant lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1994;737:39-52.
3. Fuki IV, Iozzo RV, Williams KJ. Perlecan heparan sulfate proteoglycan: a novel receptor that mediates a distinct pathway for ligand catabolism. *J Biol Chem* 2000;275:25742-50.
4. Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. *J Biol Chem* 2003;278:15758-64.
5. Llorente-Cortes V, Martínez-González J, Badimon L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1572-9.

Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy

Un polimorfismo en el promotor apo A-I influye en las concentraciones basales de cHDL y su respuesta al tratamiento con pravastatina

C. Lahoz, R. Peña, J.M. Mostaza, J. Jiménez, E. Subirats, X. Pintó, M. Taboada, A. López-Pastor y RAP Study Group.

Atherosclerosis 2003;168:289-95.

Las estatinas disminuyen la morbimortalidad cardiovascular reduciendo, fundamentalmente, las concentraciones del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, además, aumentando las concentraciones del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Es conocido que factores genéticos y ambientales regulan la respuesta del cLDL a las estatinas, pero el efecto de estos fármacos sobre el cHDL es menos conocido. El presente trabajo ha evaluado la respuesta de los lípidos y las lipoproteínas a un tratamiento con 20 mg/día de pravastatina durante 16 semanas con relación al polimorfismo G/A del promotor del gen de la apolipoproteína (Apo) A-I en 397 sujetos hipercolesterolémicos controlados ambulatoriamente. En la población estudiada, el 61,7% de los sujetos eran homocigotos para el alelo G y el 36%, heterocigotos para esta mutación. Los portadores del alelo A presentaron un cHDL un 6,5% superior a los homocigotos del alelo G ($p = 0,021$ en análisis univariado; $p = 0,009$ en análisis multivariado). No obstante, al segregar por sexo y tabaquismo, el efecto sólo fue significativo en los varones no fumadores. Los portadores del alelo A no aumentaron significativamente las concentraciones de cHDL después del tratamiento ($-0,3\%$, intervalo de confianza [IC] del 95%, $-3,3$ a $2,7\%$) mientras que los homocigotos del alelo G presentaron un aumento del 4,9% (IC del 95%, $2,5$ - $7,3\%$). Las diferencias en la respuesta de ambos grupos fueron significativas antes ($p = 0,008$) y después de ajustar por variables como la edad y las concentraciones basales de cHDL ($p = 0,046$). Se concluye que el polimorfismo G/A del la región promotora del gen de la Apo A-I no tan sólo afecta a la concentración basal de cHDL, sino también a su respuesta al tratamiento con pravastatina.

COMENTARIO

Las enfermedades complejas se caracterizan por su poligenia y por una marcada influencia de los factores ambientales. Identificar, por tanto, posiciones polimórficas asociadas a las alteraciones fenotípicas características de la enfermedad puede resultar de una gran utilidad clínica. La determinación del genotipo del paciente para genes implicados, y por tanto la presencia o ausencia de dichos poli-

morfismos, puede permitir conocer qué vías metabólicas están alteradas, posibilitando, por un lado, establecer mejor un diagnóstico y/o pronóstico, y por otro, predecir la respuesta a diferentes tratamientos, lo que determinaría la elección del más adecuado por parte del clínico. Este último aspecto posiblemente sea el más interesante.

Uno de los factores de riesgo cardiovascular más conocido y estudiado es el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), cuya concentración presenta una correlación negativa con la enfermedad coronaria según numerosos estudios epidemiológicos. Las concentraciones plasmáticas de cHDL están determinadas por factores tanto genéticos como ambientales, aproximadamente al 50%, según algunos autores. Entre los factores genéticos descritos se encuentra el polimorfismo -75G/A del gen de la Apo A-I, localizado en la región del promotor. La presencia del alelo A se ha relacionado en algunos estudios con una concentración plasmática de cHDL superior a la de los portadores del genotipo GG. Sin embargo, existe cierta controversia al respecto, puesto que el efecto no se ha observado en todos los estudios publicados, y existen incluso diferencias entre estudios en cuanto al sexo en el que se observa. Una de las posibles explicaciones a la falta de reproducibilidad del efecto de un polimorfismo sobre un parámetro fenotípico, es que no sea funcional, sino que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con otra posición polimórfica, del mismo gen o de otro más o menos cercano, que sería el causante directo del efecto. Para el caso del polimorfismo -75G/A, los estudios sobre el efecto del alelo A en la expresión del gen de la Apo A-I no sólo no han resultado concluyentes, sino incluso contradictorios. Muy a menudo, cuando aparece descrita una asociación entre un genotipo y un fenotipo, al primer estudio le siguen una serie de artículos en los que se analiza si la asociación está presente en distintas poblaciones, o incluso en enfermedades asociadas. Además del interés lógico de comprobar la reproducibilidad de los hallazgos, las poblaciones humanas presentan suficientes diferencias genéticas como para no extrapolar una asociación a la población mundial, general o de enfermos. Además, en enfermedades definidas por una combinación de varios factores genéticos y ambientales, distintas combinaciones pueden llevar a un mismo fenotipo. Pensar que en todas las poblaciones una enfermedad compleja vendrá definida por la misma combinación de factores no parece muy realista a priori. Por todo ello, caracterizar las distintas poblacio-

nes desde el punto de vista genético resulta fundamental. Ahora bien, no hay que olvidar que para que una mutación sea responsable de un fenotipo, la relación no sólo debe ser estadística, sino que hay que demostrar que existe un mecanismo de acción (proteína o expresión alterada, entre otros) o lo que es lo mismo, que la mutación es funcional.

En el estudio de Lahoz et al, efectuado en una población española de pacientes hipercolesterolémicos, se observa la asociación entre el polimorfismo -75G/A y la concentración basal de cHDL, y es superior en los individuos portadores del alelo A, lo que reproduce lo descrito en otros trabajos. Asimismo, existen diferencias entre genotipos respecto al efecto del tratamiento con pravastatina sobre la concentración de cHDL, aunque al final del tratamiento ambos grupos presentan el mismo valor plasmático. Hay que señalar, sin embargo, que el objetivo principal del tratamiento con estatinas es disminuir la concentración plasmática de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y que esta disminución se produce por igual con independencia de la pareja de alelos presentes en la posición -75. En mi opinión, la aportación más interesante del trabajo de Lahoz et al es que las diferencias en el efecto del polimorfismo -75G/A sobre el cHDL después del tratamiento se mantienen incluso después de corregir por la edad y el valor basal de cHDL, lo que parece indicar la existencia de un efecto directo de dicho polimorfismo. Si el mecanismo de acción del polimorfismo -75G/A pasa por cambios en la expresión de la Apo A-I o se encuentra en desequilibrio de ligamiento con una mutación funcional es algo aún por determinar. En este sentido, el valor de la concentración de Apo A-I en ambos grupos es un parámetro que se encuentra a faltar en el artículo de Lahoz et al. El futuro pasa por identificar polimorfismos genéticos responsables de la variabilidad poblacional observada en el valor de cHDL para poder realizar después estudios sobre la interacción de varios factores genéticos a la vez, y de éstos con factores ambientales.

En cuanto a la utilidad del genotipo para la posición -75 como predictor de la eficacia del tratamiento con pravastatina, el hecho de que el perfil lipídico al final del tratamiento sea independiente del genotipo hace dudar, en el estado actual de conocimientos, de la conveniencia de invertir esfuerzo en determinarlo.

J.M. Martín-Campos