

Lipoproteína(a): del genotipo al riesgo cardiovascular, pasando por el fenotipo

J. Rubiés-Prat

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] fue descubierta en 1963 por Kåre Berg en la Universidad de Oslo (Noruega) en el marco de una búsqueda de β -lipoproteínas en la población humana. El interés biomédico por esta partícula lipoproteica aumentó notablemente a partir de 1974, cuando empezaron a acumularse evidencias de que las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) se asociaban a la enfermedad cardíaca coronaria. En los últimos decenios, numerosos estudios han corroborado esta asociación, así como la asociación con otras localizaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, principalmente en los varones e incluyendo a los de edad avanzada¹⁻⁶.

La distribución de la concentración plasmática de Lp(a) en la población general de origen europeo es muy variable y está claramente sesgada a la izquierda, con una muy escasa variabilidad interindividual a lo largo de la vida. La edad influye muy poco en la concentración plasmática, con un ligero aumento después de la pubertad y, de forma algo más patente en la mujer, después de la menopausia. La concentración plasmática de Lp(a) también aumenta ligeramente durante el embarazo, no se modifica con la dieta ni con el ejercicio físico, y el efecto de las estatinas es inconsistente. También aumenta en la diabetes tipo 1 mal controlada o con proteinuria, en la insufi-

ciencia renal crónica y en el síndrome nefrótico³. En varios estudios, aunque no en todos, se ha observado que la concentración plasmática de Lp(a) aumenta en los pacientes con hipercolesterolemia familiar y, en este caso, el aumento de Lp(a) incrementaría más, si cabe, el riesgo cardiovascular de estos pacientes, de manera análoga a como sucede en los individuos con riesgo cardiovascular global aumentado⁷. Los mecanismos que pueden explicar la relación entre la Lp(a) y la enfermedad cardiovascular son diversos^{3,4,8-10}. En primer lugar, y como una partícula de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que es, desempeña un papel en la iniciación, la progresión y la rotura eventual de la placa de ateroma. En segundo lugar, y como es bien conocido desde hace muchos años, la Lp(a) compite con el plasminógeno e inhibe la actividad trombolítica. Por último, se ha descrito que la Lp(a) puede inducir disfunción endotelial, activar los macrófagos y estimular el crecimiento de las células musculares lisas, por lo que, en última instancia, actuaría como proinflamatoria.

Aunque los factores ambientales pueden influir en la concentración plasmática de Lp(a), los condicionantes genéticos son los que tienen un mayor peso en su regulación. La partícula de Lp(a) es heterogénea en tamaño y densidad, y su apoproteína específica, la apo(a), se halla bajo control del gen que regula su síntesis en el brazo largo del cromosoma 6. La secuencia de la apo(a) consiste en un número variable de copias del *kringle* 4 tipo 2, y una copia de los tipos 1 y del 3 al 10 del mismo *kringle* 4 que son altamente homólogos con los correspondientes del plasminógeno. Además, incluye secuencias comunes al *kringle* 5 del plasmí-

Correspondencia: Prof. J. Rubiés-Prat.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jrubiessp@searteriosclerosis.org

Recibido el 1 de junio de 2004 y aceptado el 2 de junio de 2004.

nógeno y un dominio serinproteasa^{3,6}. Cada *kringle* —secuencia de aproximadamente 80 aminoácidos que desempeña un papel clave en el reconocimiento de sustratos y en la conformación de la estructura terciaria de la proteína— está organizado mediante 3 asas unidas con enlaces disulfuro en forma de “lazo” que recuerda la morfología del pastel danés del que recibe el nombre³. La unión de una molécula de apo(a) con una partícula de las LDL mediante un puente disulfuro causa la formación de una partícula de Lp(a). La concentración plasmática de esta última está inversamente relacionada con el número de copias del *kringle* 4 tipo 2 en el gen que regula la síntesis de la apo(a), de manera que cuanto menor sea el tamaño de la molécula de apo(a), mayor será la concentración de la lipoproteína en el plasma³. En consecuencia, no debe sorprendernos que, así como hay una asociación entre los valores elevados de Lp(a) y la enfermedad cardiovascular, también se haya observado que las isoformas de apo(a) de pequeño tamaño se asocian a riesgo cardiovascular aumentado^{11,12}. En población adulta de origen europeo, se considera que las repeticiones del *kringle* 4 tipo 2 son las causantes de hasta el 70% de las diferencias interindividuales en la concentración de Lp(a), y que otras secuencias, en el *locus* que regula su síntesis, serían las causantes de la variabilidad en el 20% restante³. Además, hay que considerar que, al poseer cada individuo 2 alelos, los sujetos heterocigotos tendrán 2 variantes distintas de apo(a), que serán de distinto tamaño en función del número de copias del *kringle* 4 tipo 2 de cada una de ellas. En relación con este hecho, el estudio publicado en estas mismas páginas por Gómez-Barrado et al¹³, aunque con un número pequeño de individuos, está de acuerdo con los hallazgos descritos previamente¹⁴, en el sentido de que los heterocigotos presentan una concentración más elevada de Lp(a) que los aparentes homocigotos. Además, en los primeros parece que la asociación con la enfermedad coronaria es más potente en los individuos en los que ambas isoformas de la apo(a) se expresan por igual¹⁴, hallazgo intrigante que precisa de más estudios que lo confirmen¹². Otro aspecto menos conocido, pero no menos im-

portante en la regulación de la formación de Lp(a) en el plasma, es que la unión de la apo(a) con las LDL para formar la nueva partícula puede tener lugar, indistintamente, con las diferentes subclases de las LDL. Así, se formarán partículas de Lp(a) más pequeñas cuando la apo(a) se una a una partícula “pequeña y densa” de las LDL y a partículas de Lp(a) más grandes cuando la apo(a) se una a una partícula “grande” de las LDL¹⁵, y pueden, por tanto, configurarse 4 fenotipos básicos distintos para este rasgo; y esto independientemente del concepto antes mencionado acerca de la influencia del tamaño de las distintas isoformas de la apo(a) en la concentración plasmática de Lp(a). Todos estos hechos implican una gran complejidad en la evaluación del riesgo cardiovascular, ya que, por ejemplo, en los individuos portadores del denominado fenotipo B, con predominio en el plasma de partículas “pequeñas y densas” de las LDL, su riesgo cardiovascular ya aumentado estaría incrementado en los sujetos con altas concentraciones plasmáticas de Lp(a). Esto sería especialmente relevante en el riesgo cardiovascular cuando en la formación de la Lp(a) se uniese una partícula “pequeña y densa” de las LDL con una molécula de apo(a) cuya isoforma fuera de pequeño tamaño¹². En este contexto, además de los mecanismos genéticos que regulan la síntesis de la apo(a) y, en consecuencia, la concentración plasmática de Lp(a), hay que considerar los que condicionan la formación de las LDL “pequeñas y densas”, como ocurre en la hiperlipemia familiar combinada y también en otras situaciones genéticas o adquiridas que cursan con un fenotipo B.

Desde un punto de vista práctico, conviene recordar que la hiperlipoproteinemia(a) es asintomática y se diagnostica sólo cuando se procede a determinar su concentración plasmática. Ésta sólo está justificada en clínicas especializadas con finalidad de investigación, principalmente en el estudio de pacientes con enfermedad cardiovascular prematura que no presentan los factores de riesgo tradicionales. Aunque el aumento de la concentración plasmática de Lp(a) implica un aumento del riesgo cardiovascular, principalmente en los individuos con riesgo global aumentado⁷, actualmente los

principales documentos de consenso, como el Panel III del National Cholesterol Education Program¹⁶ y la última propuesta europea, el proyecto SCORE¹⁷, no la incluyen entre los factores de riesgo cardiovascular computables para la evaluación del riesgo global. Por otra parte, un reciente taller sobre Lp(a) en el National Heart, Lung, and Blood Institute de Estados Unidos considera que quedan problemas por resolver con relación a la precisión de la técnica para su cuantificación, antes de introducirla en la rutina clínica, y que no hay evidencias de que su cribado redunde en beneficio de los pacientes¹⁸. En el caso de que se decidiera proceder a su determinación, dado que es un parámetro que permanece prácticamente constante, sin experimentar modificaciones a lo largo de toda la vida, sería suficiente una única determinación. Si estos puntos de vista autorizados tienen suficiente peso, con mucho mayor motivo puede afirmarse, de manera rotunda, que el polimorfismo genético de la apo(a) no tiene ningún papel en la evaluación clínica del riesgo cardiovascular y, por lo tanto, su estudio está restringido a los laboratorios de investigación. Una dificultad adicional, en este tipo de investigación, es la necesidad de disponer de técnicas estandarizadas para la separación de las diferentes isoformas y definir los puntos de corte que establezcan los criterios del momento en que una molécula de apo(a) debe ser considerada de pequeño, mediano o gran tamaño¹². Un buen ejemplo es el estudio de Gómez-Barrado et al¹³ que motiva la siguiente pregunta: ¿cómo pueden compararse los resultados de un estudio en el que se separan unas pocas isoformas, con los de los estudios en los que han utilizado técnicas de fenotipaje que permiten estimar el número de copias del *kringle* 4 tipo 2? Finalmente, y más allá de los objetivos de este editorial, hay que recordar que la molécula de apo(a) es una proteína altamente glucosilada y que la partícula de Lp(a), una vez formada, es susceptible de oxidación y puede presentar modificaciones lipolíticas, proteolíticas y de otra naturaleza¹². Por estas y otras razones anteriormente comentadas, y sin menoscabo de la importancia crucial del gen de la apo(a) en la regulación de la concentración plasmática de la Lp(a), muy probablemente, en un

futuro próximo, la proteómica contribuirá más que la genómica al mejor conocimiento del papel que desempeña esta lipoproteína en la aterotrombosis.

Bibliografía

1. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998;44:2301-6.
2. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
3. Utermann G. Lipoprotein(a). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001; p. 2753-87.
4. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 2002;13:391-6.
5. Ariyo AA, Thach C, Tracy R, for the Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003;349:2108-15.
6. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:167-74.
7. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-9.
8. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, Lackner KJ, Schmitz G, Schmieder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:359-65.
9. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Marcovina SM, Dube G, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2035-42.
10. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a thrombotic factor: progress bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:361-6.
11. Berglund L. Lipoprotein(a): where does the atherogenicity reside? *J Lab Clin Med* 2002;139:131-2.
12. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:106-13.
13. Gómez-Barrado JJ, Turégano S, García-Rubira JC, Cruz JM. El fenotipo de lipoproteína(a): ¿un marcador genético de enfermedad coronaria? *Clin Invest Arterioscler* 2004;16:127-32.
14. Martín S, Pedro-Botet J, Joven J, Simó JM, Ladona MG, Paversi M, et al. Heterozygous apolipoprotein(a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease. *J Lab Clin Med* 2002;139:181-7.
15. Scanu AM. Lp(a) lipoprotein-coping with heterogeneity. *N Engl J Med* 2003;349:2089-90.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
17. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
18. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785-96.