

En resumen, en este trabajo del grupo del X. R. Bustelo se identifica una nueva ruta de señalización relevante en la regulación de la contractilidad arterial, en la que participan elementos cuya alteración puede dar lugar a problemas en la reactividad vascular y al desarrollo de hipertensión. Sin duda esta línea de investigación puede depararnos avances importantes en los próximos años, ya que expande el espectro de dianas terapéuticas sobre las que actuar para corregir alteraciones vasculares que cursan con una reactividad alterada al NO.

Bibliografía

1. Movilla N, Bustelo XR. Biological and regulatory properties of Vav-3, a new member of the Vav family of oncoproteins. *Mol Cell Biol.* 1999;19:7870–85.

doi:10.1016/j.arteri.2010.04.005

2. García-Bernal D, Wright N, Sotillo-Mallo E, Nombela-Arrieta C, Stein JV, Bustelo XR, et al. Vav1 and Rac control chemokine-promoted T lymphocyte adhesion mediated by the integrin $\alpha 4 \beta 1$. *Mol Biol Cell.* 2005;16:3223–35.
3. Sauzeau V, Sevilla MA, Rivas-Elena JV, de Alava E, Montero MJ, López-Novoa JM, et al. Vav3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction. *Nat Med.* 2006;12:841–5.
4. Sauzeau V, Jerkic M, López-Novoa JM, Bustelo XR. Loss of Vav2 proto-oncogene causes tachycardia and cardiovascular disease in mice. *Mol Biol Cell.* 2007;18:943–52.

José Martínez-González

Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, España
Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org

La apoproteína humana A-II determina los niveles de triglicéridos plasmáticos a través de la regulación de la actividad lipoproteína lipasa y del proteoma de las HDL

Julve J, Escolà-Gil JC, Rotllan N, Fiévet C, Vallez E, de la Torre C, et al. Human apolipoprotein A-II determines plasma triglycerides by regulating lipoprotein lipase activity and high-density lipoprotein proteome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 232–38.

Antecedentes: La apoproteína (apo) A-II es la segunda apolipoproteína más abundante en las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Objetivos: Evaluar el mecanismo responsable de que en ratones hembras transgénicos para el gen de la apoA-II humana (ratones hapoA-II-Tg) se altere el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos postpandriales, lo que hace que la concentración de triglicéridos plasmáticos aumente hasta 11 veces. En un grupo de mujeres normolipémicas, también se analizó la relación entre apoA-II, la composición de las HDL, y la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL).

Métodos y resultados: El catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos fue menor en ratones hapoA-II-Tg que en animales control. Esto sugiere que hapoA-II, que durante el ayuno y el pospandrio se asoció fundamentalmente con las HDL, redujo la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las HDL aisladas de ratones hapoA-II-Tg redujeron la actividad de la LPL bovina. Mediante electroforesis bidimensional, espectrometría de masas e inmunonefelometría observamos una marcada deficiencia en el contenido en apoA-I, apoC-III y apoE de las HDL de estos animales. En mujeres normolipémicas, la concentración de apoA-II se correlacionó directamente con los triglicéridos plasmáticos e inversamente con la relación apoC-II+apoE/

apoC-III de las HDL. La inducción por las HDL de la actividad LPL se correlacionó inversamente con la apoA-II y directamente con la relación apoC-II+apoE/apoC-III de las HDL. La apoA-II purificada desplazó a la apoC-II, a la apoC-III y a la apoE de las HDL2 humanas. En relación a las HDL2, las HDL3 humanas estaban enriquecidas en apoA-II pero empobrecidas en apoC-II, apoC-III y apoE.

Conclusiones: La regulación de la actividad LPL por las apoA-II juega un papel crucial en el catabolismo de los triglicéridos, efecto producido, al menos en parte, a través de la modulación del proteoma de las HDL.

Comentario

Aunque la apoA-II es la segunda proteína más abundante de las HDL (aprox. 20% de su contenido total de proteínas) y está presente en más del 50% de las partículas de HDL circulantes, no está claro en que funciones participa de las muchas que se atribuyen a estas lipoproteínas. Las HDL son clave en la regulación del metabolismo lipídico, en la transferencia de lípidos y en el transporte reverso del colesterol y ejercen efectos ateroprotectores no necesariamente asociados con los procesos mencionados anteriormente¹. Sin embargo, el papel de la apoA-II en el transporte reverso de colesterol genera controversia, además se le han atribuido propiedades proaterogénicas y proinflamatorias. También se ha sugerido que la apoA-II podría contribuir a estabilizar a las HDL, pero las principales evidencias indican que la apoA-II intervendría en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL). En este sentido, se ha encontrado que polimorfismos del gen de la apoA-II que alteran sus niveles plasmáticos también afectan al metabolismo de las TRL², y en modelos animales que sobreexpresan la apoA-II se aprecia una marcada hipertrigliceridemia³. Sin embargo, actualmente se desconocen los mecanismos a través de los cuales la apoA-II afecta al metabolismo de los triglicéridos. Este ha sido precisamente el objetivo del trabajo de J. Julve et al a través de un abordaje que combina diferentes técnicas e integra los resultados obtenidos en un modelo animal transgénico para la apoA-II con los procedentes de un estudio en mujeres

normolipémicas. El resultado principal del trabajo es que consigue establecer una relación causa-efecto por la cual la apoA-II humana altera la capacidad de las HDL de inducir la actividad enzimática de la LPL, lo que provoca una reducción del catabolismo de los triglicéridos, que en consecuencia, se acumulan en el plasma. Efectivamente, mediante diferentes técnicas proteómicas los autores determinan que la menor capacidad de las HDL de modular la actividad LPL se debe a cambios discretos en su composición en apoproteínas. En particular, encuentran una correlación negativa entre el contenido en apoA-II y la proporción apoC-II+apoE/apoC-III, proporción que a su vez se correlaciona positivamente con la capacidad de las HDL de inducir la actividad LPL. Por tanto, a mayor apoA-II menor actividad LPL y mayores niveles circulantes de TG. Finalmente, en ensayos *in vitro* demuestran que la apoA-II es capaz de desplazar a otras apoproteínas de ciertas fracciones de HDL, lo que concuerda con resultados de estudios previos de este grupo que indicaban un desplazamiento similar sobre la paraoxonasa I⁴.

En resumen, en este estudio del grupo del Dr. F. Blanco-Vaca se desentraña el mecanismo a través del cual la apoA-II ejerce su efecto «hipertrigliceridemizante», y se nos presenta a esta apoproteína como un regulador del proteoma de las HDL, lo que nos lleva a considerar a la apoA-II como un modulador indirecto de buena parte de las funciones de

estas lipoproteínas. Por otra parte, el estudio pone de manifiesto una vez más que no solo importan los niveles de HDL sino su capacidad funcional.

Bibliografía

1. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med.* 2003;54:321–41.
2. Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Tanaka T, Perez-Martinez P, Jimenez-Gomez Y, Marin C, et al. An apolipoprotein A-II polymorphism (-265T/C, rs5082) regulates postprandial response to a saturated fat overload in healthy men. *J Nutr.* 2007;137:2024–8.
3. Castellani LW, Nguyen CN, Charugundla S, Weinstein MM, Doan CX, Blazer WS, et al. Apolipoprotein AII is a regulator of very low density lipoprotein metabolism and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2008;283:11633–44.
4. Ribas V, Sánchez-Quesada JL, Antón R, Camacho M, Julve J, Escolà-Gil JC, et al. Human apolipoprotein A-II enrichment displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties: a new mechanism linking HDL protein composition and antiatherogenic potential. *Circ Res.* 2004;95:789–97.

José Martínez-González
Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, España
Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org