



EDITORIAL

La apolipoproteína A-II y las múltiples funciones de la HDL

Apolipoprotein A-II and the multiple functions of HDL

Josep Ribalta

Facultad de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, CIBERDEM, Reus, España

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y concretamente el colesterol transportado por las mismas (cHDL), son un elemento muy destacado en la estimación, la prevención y el tratamiento del riesgo cardiovascular. Las evidencias científicas demuestran que tiene un papel protector que se ha atribuido a su capacidad de eliminar el exceso de colesterol de los tejidos periféricos mediante el llamado transporte inverso de colesterol (TRC). Pero el papel de la HDL como partícula, incluso más allá del colesterol que transporta, gana protagonismo en la actualidad por diversos motivos.

La reducción de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante el tratamiento con estatinas reduce el riesgo cardiovascular en un 25–35%. Aún siendo una reducción apreciable, existe un riesgo residual en parte atribuible a los lípidos que puede ser tratado mediante una intensificación de la reducción del cLDL, una reducción de los triglicéridos o un aumento del cHDL¹. Para todo ello disponemos de fármacos con distinto grado de eficacia y desarrollo. La aparición de TG y cHDL en la ecuación no es gratuita si tenemos en cuenta que aproximadamente un tercio de la población general presenta la denominada dislipemia aterógena que se caracteriza por TG elevados, cHDL bajo en presencia de concentraciones de cLDL normales o moderadamente elevadas. Encontramos a la dislipemia aterógena asociada a patologías como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad abdominal, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el lupus. Todo ello la convierte en la dislipemia más frecuente en nuestra sociedad. El tercer punto destacado se refiere a las funciones que la HDL puede

llevar a cabo además del TRC. El aumento en el colesterol transportado por las HDL no es el único mecanismo mediante el cual las HDL pueden ejercer una función protectora igual que un aumento en el cHDL no implica necesariamente una disminución del riesgo cardiovascular².

Las HDL tienen también capacidad antioxidante y antiinflamatoria además de poder inhibir procesos como la apoptosis o la trombosis y su capacidad para desarrollar estas funciones no guarda relación con su capacidad para efectuar el TRC. Los mecanismos asociados a estas funciones se describen en detalle en Sánchez-Quesada y Ordóñez-Llanos, 2010³. Las HDL neutralizan los efectos proaterogénicos de la oxidación de la LDL y los lipoperóxidos generados por oxidación de la LDL son transferidos a la HDL por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y detoxificados mediante la apolipoproteína A-I y la enzima PON. La habilidad de la HDL para llevar a cabo estas funciones depende de su composición en apoproteínas y enzimas. Un claro ejemplo de ello en relación con su capacidad antioxidante es la presencia de apo A-II en la partícula. La apo A-II constituye aproximadamente un 20% de la proteína de la HDL y su presencia desplaza a la enzima PON generando una HDL con menor capacidad antioxidante.

En el contexto de la dislipemia aterógena y de disminución del riesgo residual asociado al control de TG y HDL, de las funciones antiaterogénicas de la HDL más allá del TRC y de la composición de la HDL como determinante de la eficacia de su funcionalidad, es de un gran interés el estudio publicado en este número de clínica e investigación en arteriosclerosis por Julve et al titulado «La apolipoproteína A-II altera la composición apolipoproteica de HDL y su capacidad para activar lipoproteína lipasa»⁴. El trabajo demuestra que la presencia de apo A-II en la partícula HDL tiene un efecto negativo sobre la actividad de la

Correo electrónico: josep.ribalta@urv.cat

lipoproteína lipasa (LPL) y por tanto sobre la hidrólisis de TG y el control de sus concentraciones plasmáticas. La trascendencia sobre lo comentado hasta el momento es evidente y doble ya que describe una nueva función de la HDL que además incide directamente sobre el componente principal de la dislipemia aterógena y del riesgo residual, los TG.

El estudio del efecto de apo A-II sobre el metabolismo de los TG está justificado por múltiples estudios en humanos y modelos animales que muestran una clara relación entre ambos. En modelos animales la sobreexpresión de apo A-II induce un aumento en la concentración de ácidos grasos libre (AGL) y TG y su deficiencia una disminución de ambos además de una mejora en la sensibilidad a la insulina. Estas asociaciones se confirman en estudios en humanos con polimorfismos del gen de apo A-II.

Los autores han aislado HDL de sangre de 32 voluntarios sanos en ayunas de las cuales han determinado la composición apolipoproteica, además, para un subgrupo de 14 voluntarios han obtenido una muestra posprandial. Las partículas obtenidas de todos los voluntarios en ayunas y en estado posprandial fueron incubadas con una emulsión de TG marcada radiactivamente y LPL bovina. Ello permitió ver el grado de interacción de las partículas HDL con la actividad de la LPL y consiguientemente con su capacidad de hidrolizar TG.

Los resultados muestran una inequívoca asociación de la concentración de apo A-II con la concentración de TG tanto en ayunas como posprandial y una correlación inversa con la capacidad de la LPL de hidrolizar a los TG.

Los autores proponen que el mecanismo por el cual apo A-II modularía las concentraciones de TG podría estar relacionado con la ya mencionada capacidad de esta apoproteína de desplazar a otros componentes de la misma. Ello influiría en la composición de la HDL y afectaría a la transferencia de apolipoproteínas de HDL a quilomicrones necesarias para un adecuado funcionamiento de la LPL. De hecho, los individuos con concentraciones elevadas de apo A-II presentaban una composición de HDL menos favorable a activar a la LPL, con menor concentración de apo C-II (activador de LPL) y apo E y mayor concentración de apo C-III (inhibidor de LPL). El mecanismo propuesto es perfectamente factible y cabe preguntarse si la apo A-II no podría estar desplazando y afectando a otras apolipoproteínas importantes en el metabolismo de los TG como apo A-V. Apo A-V se encuentra en muy bajas concentraciones en plasma, pero ubicada en quilomicrones, VLDL y HDL, además, a pesar de su papel indiscutiblemente clave en el control de las concentraciones de TG demostrado en modelos animales, estudios *in vitro* y estudios en humanos, su correlación con los TG plasmáticos es en el mejor de los casos confusa. No parece ilógico pensar que apo A-II pudiera desplazar también a apo A-V y que analizar la apo A-V plasmática en relación con las concentraciones de apo A-II

podría aportar algún dato esclarecedor del papel de esta apolipoproteína en circulación.

El trabajo también aporta datos interesantes sobre el comportamiento de apo A-II en estado posprandial. Si un estudio previo en ratones transgénicos para apo A-II sugiere que un aumento considerable de apo A-II tanto en plasma como en quilomicrones explicaría la hipertrigliceridemia posprandial, los resultados de Julve et al muestran que ello no sería así en sujetos sanos donde dicho incremento en quilomicrones no se observa. Tal y como discuten los autores, ello no excluye que pueda darse este mecanismo en individuos con determinadas patologías como la enfermedad de Tangier o las hiperlipemias del tipo V.

La apo A-II es una de las proteínas más enigmáticas en cuanto a su función de las que regulan el metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Todos los datos que de ella disponemos apuntan a una proteína con implicaciones claramente proaterogénicas y, como sucede con otros reguladores metabólicos, tal vez se trate de una proteína con una función bien definida evolutivamente, quien sabe si no relacionada especialmente con el metabolismo lipídico y más con la respuesta de fase aguda, y para la que nuestro estilo de vida actual representa un contexto no adecuado. Resulta difícil no prestar atención al hecho de que apo A-II se encuentra codificada en la región 1q21-24 que ha mostrado ligamiento genético con patologías mencionadas anteriormente como hiperlipemia familiar combinada, diabetes mellitus tipo 2 o lipodistrofia⁵.

No hay duda que los avances en el conocimiento de esta proteína van a ser de enorme interés y que muy probablemente algunos de ellos provengan del grupo de investigación al que se refiere este editorial, de referencia internacional en este campo.

Bibliografía

- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1K-34K.
- Sing IM, Shishehborg MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. A systematic review. *JAMA.* 2007;298: 786-98.
- Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Llanos J. Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las lipoproteínas de alta densidad. *Clin Invest Arterioscler.* 2010;22(Supl 1):17-21.
- Julve J, Muñoz García C, Santos D, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. La apolipoproteína A-II altera la composición apolipoproteica de HDL y su capacidad para activar la lipoproteína lipasa. *Clin Invest Arterioscler.* 2010.
- Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Ribas V, Blanco-Vaca F. Apolipoprotein A-II, genetic variation on chromosome 1q21-q24, and disease susceptibility. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15: 247-53.