

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las lipoproteínas de alta densidad

J. L. Sánchez Quesada^a y J. Ordóñez Llanos^{b,c,*}

^a *Institut de Recerca, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España*

^b *Servicio de Bioquímica, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España*

^c *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universitat Autònoma, Barcelona, España*

PALABRAS CLAVE

HDL;
Antiinflamatoria;
Antioxidante;
Apolipoproteínas;
Enzimas

Resumen

Más allá del papel en el transporte reverso de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en la última década se han descrito nuevos mecanismos antiaterogénicos de las HDL. Dos de estos mecanismos, estrechamente relacionados, son la capacidad de las HDL para prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su actividad antiinflamatoria. Algunas propiedades antiinflamatorias de la HDL son mediadas por el contenido en algunos lípidos, como el colesterol no esterificado o la esfingosina-1-fosfato; sin embargo, la principal actividad antiinflamatoria de las HDL la ejercen las apolipoproteínas (apo) y enzimas asociadas. Proteínas como apoA-I, proteína transferidora de ésteres de colesterol, paraoxonasa, acetilhidrolasa del factor activador plaquetario y apo J actúan coordinadamente para transferir los peróxidos lipídicos, potentes agentes oxidantes, desde las LDL oxidadas hasta las HDL, captarlos y degradarlos generando productos no inflamatorios. El contenido relativo de estas proteínas en las diferentes subfracciones de HDL determina el potencial antiinflamatorio de cada subfracción.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HDL;
Antiinflammatory;
Antioxidant;
Apolipoproteins;
Enzymes

Antioxidant and antiinflammatory properties of high-density lipoproteins

Abstract

In addition to the role of high-density lipoproteins (HDL) in reverse cholesterol transport, new antiatherogenic mechanisms of HDL have been described in the last 10 years. Two of these mechanisms, which are closely related, are the ability of HDL to prevent low-density lipoprotein (LDL) oxidation and its antiinflammatory activity. Some of the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordonez@santpau.cat (J. Ordóñez Llanos).

antiinflammatory properties of HDL are mediated by the content in some lipids such as non-esterified cholesterol or sphingosin-1-phosphate; however, the main antiinflammatory activity of HDL is exerted by the apolipoproteins (apo) and their associated enzymes. Proteins such as apoA-I, cholesteryl ester transfer protein (CETP), paraoxonase, platelet activator or favor-acetylhydrolase (PAF-AH) and apoJ act in a coordinated fashion to transfer lipid peroxides, potent oxidizing agents, ranging from oxidized LDLs to HDLs, capture and degrade these lipid peroxides, generating non-inflammatory products. The relative content of these proteins in the distinct HDL subfractions determines the antiinflammatory potential of each subfraction.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tienen un papel protector frente al desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de los eventos clínicos producidos por esta patología. El mecanismo mayoritariamente responsable de este efecto protector es la participación de las HDL en el transporte reverso de colesterol, mecanismo mediante el cual se transporta el exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, donde es almacenado o excretado en forma de sales biliares por la secreción biliar. Aparte de este papel antiaterogénico fundamental, en la última década se han descrito nuevos mecanismos antiaterogénicos de las HDL que pueden tener tanta relevancia como el transporte reverso de colesterol (fig. 1). Estos mecanismos son principalmente 2, aunque ambos están estrechamente relacionados; se trata de la capacidad de las HDL para prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de su actividad antiinflamatoria¹.

Actividad antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad

Está ampliamente aceptado que la oxidación de las LDL tiene un papel destacado en el desarrollo de la lesión arteriosclerótica. Las lipoproteínas oxidadas son captadas a través del receptor *scavenger* ("basurero") por los macrófagos. Al no estar regulada esta captación por la concentración intracelular de colesterol, las LDL oxidadas se acumulan masivamente en la pared arterial; la acumulación induce la formación de la estría grasa, que es la lesión inicial de la aterosclerosis. Además, las LDL oxidadas estimulan los procesos inflamatorios, apoptóticos y de proliferación celular que promueven el desarrollo de la lesión ateromatosa.

En oposición al papel proaterogénico de las LDL oxidadas, las HDL son capaces de inhibir la oxidación de las LDL por contener una serie de apolipoproteínas y enzimas con actividad antioxidante². Además, la fracción lipídica de las HDL también es importante en la inhibición de la oxidación de las LDL, como se comentará más adelante; finalmente, las HDL son las principales lipoproteínas transportadoras de lipoperoxidos en plasma, lo que sugiere un importante papel de la lipoproteína en la eliminación de estos compuestos oxidados.

Actividad antiinflamatoria de las lipoproteínas de alta densidad

La actividad antioxidante descrita en el apartado anterior es, por definición, una actividad antiinflamatoria; al inhibirse la oxidación de las LDL se evita sus efectos inflamatorios. Pero, además, en diversos modelos celulares se ha demostrado que las HDL tienen actividad antiinflamatoria intrínseca independientemente de la relacionada con el control de la formación y de los efectos de las LDL oxidadas. Las HDL disminuyen la expresión de moléculas inflamatorias como citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que están directamente implicadas en el desarrollo de los procesos inflamatorios asociados a la arteriosclerosis.

En todas estas acciones antiaterogénicas intervienen una serie de apolipoproteínas y enzimas asociadas a las HDL, pero que no están igualmente distribuidas en todas las partículas HDL. Por ello, no todas las moléculas HDL tienen la misma capacidad antiaterogénica y, adicionalmente, la capacidad de transporte reverso de colesterol no es coincidente con su potencial antioxidante o con su actividad antiinflamatoria.

Papel de los lípidos en la capacidad antiaterogénica de las lipoproteínas de alta densidad

Algunas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las HDL parecen estar mediadas por la fracción lipídica de la lipoproteína. Por ejemplo, un mayor contenido de colesterol no esterificado respecto al habitual otorga a las HDL una menor fluidez superficial en la partícula, reduciendo la posibilidad de la propagación de los radicales libres que se producen durante el proceso lipoperoxidativo. Esto hace que la susceptibilidad a la lipoperoxidación de las HDL sea menor que la de otras lipoproteínas y que la presencia de este tipo de HDL ralentice enormemente la transferencia de radicales libres entre los lípidos susceptibles de ser oxidados.

Otro componente lipídico de las HDL que parece tener una importante acción antiaterogénica es la esfingosina-1-fosfato (S1-P), cuya concentración es elevada en las HDL y que tiene un papel importante en la modulación de los procesos apoptóticos asociados al desarrollo de arteriosclerosis³. Además, la S1-P también favorece la vasorrelajación e

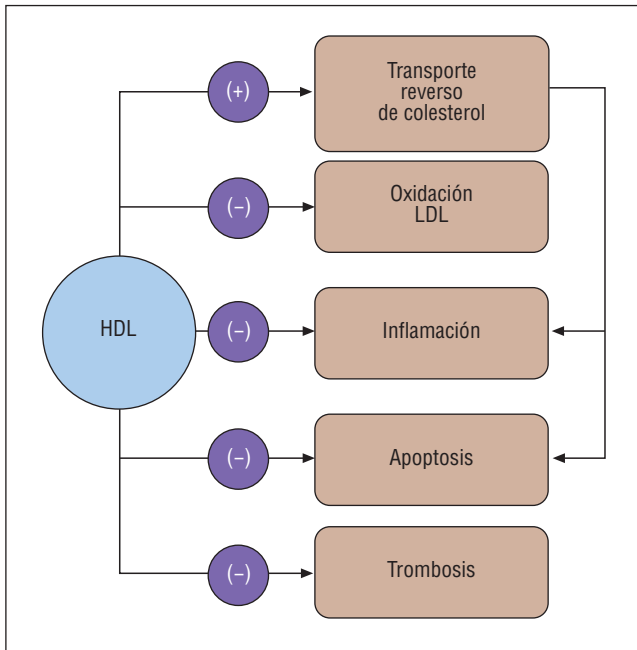


Figura 1 Principales funciones antiaterogénicas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). LDL: lipoproteínas de baja densidad.

inhibe los procesos trombóticos mediante la inducción de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

Apolipoproteínas y enzimas implicadas en las funciones de las lipoproteínas de alta densidad

La mayoría de las propiedades antiaterogénicas de las HDL se deben a los diferentes constituyentes proteicos, algunos de ellos muy minoritarios desde el punto de vista cuantitativo, pero con un papel cualitativamente muy relevante.

Apolipoproteína A-I

La apolipoproteína A-I (apo A-I) es el constituyente proteico mayoritario de las HDL (el 70% de la proteína total de la lipoproteína), está presente en prácticamente todas las partículas de HDL, con la excepción de una fracción muy minoritaria que sólo presenta apo E y que representa entre el 0,1 y el 0,5% de todas las HDL. Este elevado contenido de apo A-I ha hecho que se haya considerado a esta apolipoproteína como un componente estructural de las HDL, ya que su estructura helicoidal es imprescindible para la correcta estructura de la lipoproteína. No obstante, la apo A-I presenta características que la hacen determinante en el potencial antiaterogénico de las HDL. La apo A-I es un cofactor necesario para que la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) realice su función de esterificación de colesterol y, por tanto, es indispensable en las fases iniciales del transporte reverso de colesterol. Además, la apo A-I interacciona con el receptor *scavenger* tipo BI (SR-BI) que interviene en la liberación del colesterol esterificado de las HDL en el hígado y las glándulas supra-

renales, por lo que también interviene en las fases finales del transporte reverso de colesterol.

Respecto a las características antioxidantes y antiinflamatorias de la apo A-I, ya se ha comentado que su estructura helicoidal presenta una gran capacidad para captar los lipoperóxidos generados en las LDL oxidadas; este hecho facilita su degradación por otras enzimas como la paraoxonasa (PON), cuya acción se describirá más adelante. En este proceso de transferencia de lipoperóxidos entre LDL y HDL, también interviene la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). En los últimos años, se han desarrollado péptidos miméticos de la apo A-I (el más estudiado de éstos es el D-4F) que imitan la propiedad de las HDL para captar lipoperóxidos⁴. Su administración oral reduce la concentración de lipoperóxidos y aumenta la actividad antiinflamatoria de las HDL en modelos animales. El resultado de estas acciones es una disminución de la progresión de las lesiones arterioscleróticas y, cuando se ha suministrado conjuntamente con pravastatina, una regresión de las lesiones establecidas. Más recientemente, también se ha comprobado que la administración de D-4F aumenta la actividad LCAT y la interacción de las HDL con el SR-BI. Incluso, más allá de su papel terapéutico en el proceso arteriosclerótico, se ha descrito que el D-4F aumenta la capacidad cognitiva en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, a través de la disminución de los procesos inflamatorios asociados a esta patología. Actualmente, se están realizando estudios de intervención en humanos con el péptido D-4F, aunque todavía no ha finalizado ninguno de ellos.

Apolipoproteína A-II

La apo A-II es la segunda proteína más abundante en las HDL y representa aproximadamente un 20% de la proteína total contenida en la lipoproteína. A pesar de esta relativa abundancia, la función de la apo A-II no es bien conocida. De hecho, la mayoría de estudios indican que un contenido elevado de apo A-II en las HDL puede asociarse con un aumento del riesgo cardiovascular, por lo que su papel se considera más bien proaterogénico. Parece que esto se debe a una disminución del contenido en apo A-I en las HDL con contenido aumentado de apo A-II más que a la propia acción de la apolipoproteína, ya que en ratones transgénicos se ha descrito que un aumento de la apo A-II desplaza la enzima antioxidante PON de las HDL, circunstancia que altera su capacidad antioxidante.

Proteína transferidora de ésteres de colesterol

La CETP tiene una función importante en la redistribución de los lípidos neutros, triglicéridos y colesterol esterificado entre las diferentes lipoproteínas, por lo que determina la composición de éstas. La inhibición de la CETP promueve un importante aumento de la concentración plasmática de colesterol unido a HDL (cHDL); esta propiedad ha promovido un gran interés en el desarrollo de inhibidores específicos de la CETP, el más importante de ellos es el torcetrapib. Sin embargo, diversos estudios clínicos no han demostrado una disminución de la incidencia de episodios cardíacos con el uso de estos inhibidores específicos. Esta circunstancia se puede deber a que el aumento de cHDL promovido por los

inhibidores de CETP altere cualitativamente las capacidades antiaterogénicas de las HDL; por ejemplo, disminuyendo la capacidad de interacción de la apo A-I con el SR-BI y alterando el transporte reverso de colesterol. En lo referente a la capacidad antioxidante de las HDL, se sabe que la CETP es responsable de la transferencia de lipoperóxidos desde las LDL a las HDL y, por tanto, que interviene de manera activa en la detoxificación de estos lipoperóxidos por parte de la apo A-I y la PON.

Paraoxonasa

De todas las proteínas presentes en las HDL, la que confiere mayor capacidad antioxidante a las HDL es la PON; su función es catalizar la hidrólisis de los ácidos grasos oxidados presentes en los fosfolípidos. Por tanto, es el último eslabón en la acción de detoxificación de los radicales libres, en una serie de reacciones sucesivas que comenzaría con la CETP, continuaría con la apo A-I y finalizaría en la PON (fig. 2). El papel de la PON en la capacidad antioxidante de las HDL se ha probado en estudios con modelos animales, así como su relación inversa con el riesgo cardiovascular también se ha demostrado en estudios epidemiológicos⁵. Por ejemplo, el genotipo PON1QQ192, que presenta una baja actividad enzimática,

está asociado a un aumento del estrés oxidativo sistémico, de la incidencia de accidentes cardiovasculares y del riesgo de mortalidad por todas las causas.

Acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas

La acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas (PAF-AH) es otra enzima que tiene un papel clave en la actividad antiinflamatoria de las HDL. En este caso su acción no es directamente antioxidante, aunque está estrechamente relacionada con los procesos oxidativos. La actividad de la PAF-AH es hidrolizar el PAF (que se genera enzimáticamente en las células) y otros fosfolípidos fraccionados (que son generados por la oxidación de las lipoproteínas), que son potentes mediadores inflamatorios. De esta manera, la PAF-AH tiene actividad antiinflamatoria cuando degrada el PAF y genera liso-PAF (que es inactivo), teniendo esta acción gran importancia en patologías autoinmunes como el asma o el lupus eritematoso sistémico. No obstante, se ha cuestionado que esta actividad sea de naturaleza antiinflamatoria, ya que los productos de la actividad PAF-AH sobre fosfolípidos fraccionados son la lisofosfatidilcolina y ácidos grasos de cadena corta oxidados, siendo ambos productos también proinflamatorios. Esta aparente contradicción parece que está re-

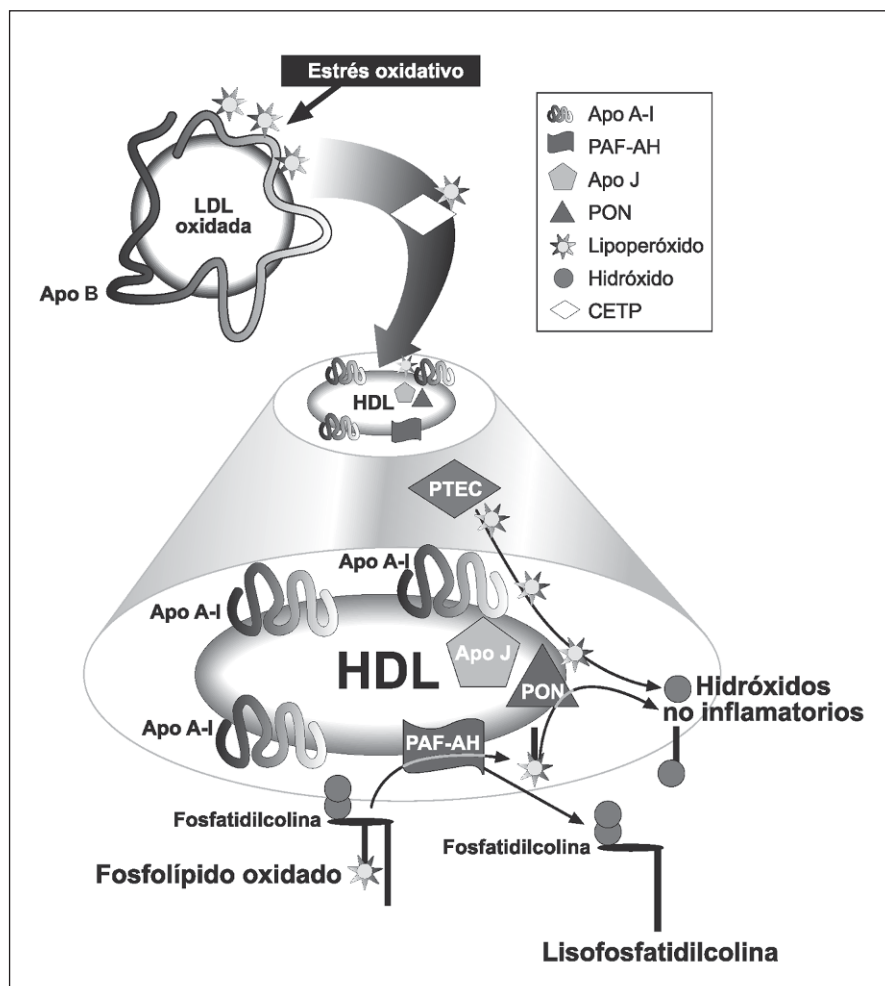


Figura 2 Mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La apolipoproteína (apo) A-I presenta una gran capacidad para unir los lipoperóxidos que se generan en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) modula la transferencia de lipoperóxidos desde las LDL a las HDL. La apo A-I transfiere los lipoperóxidos a la paraoxonasa (PON), que los inactiva mediante hidrólisis. La apo J estabiliza a ambas proteínas, evitando que el estrés oxidativo modifique su estructura y afecte a su funcionalidad. Por otra parte, la acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas (PAF-AH) hidroliza los fosfolípidos oxidados, que son potentes agentes inflamatorios, generando lisofosfatidilcolina y ácidos grasos de cadena corta que son transferidos a las células.

lacionada con la distribución plasmática de la PAF-AH. Esta enzima viaja en el plasma asociada a las lipoproteínas, aproximadamente un 5% en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), un 65% en LDL y un 30% en HDL. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, parece que la PAF-AH asociada a LDL tiene un papel proinflamatorio probablemente debido a la generación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos oxidados. En contrapartida, se ha sugerido que la PAF-AH en HDL podría tener un papel antiinflamatorio⁶.

Diversos estudios con fármacos hipolipemiantes, como las estatinas o los fibratos, promueven cambios en la distribución de la PAF-AH, aumentando su contenido relativo en las HDL y disminuyéndolo en las LDL; se ha sugerido que este cambio tiene un papel en la disminución del riesgo cardiovascular. Por otra parte, se han desarrollado inhibidores específicos de la PAF-AH, como el darapladib, que disminuyen el núcleo necrótico de la lesión arteriosclerótica en modelos animales y los niveles sistémicos de inflamación en humanos. Estos efectos se deberían principalmente a la inhibición de la enzima asociada a las LDL.

Apolipoproteína J

La apo J es una apolipoproteína transportada en las diferentes fracciones lipoproteicas, aunque también se encuentra libre en el plasma. Se conoce con otras denominaciones, como "clusterina", "SP40", "SGP2" o "TRPM2", y se ha implicado en procesos tan diferentes como el envejecimiento, el cáncer, el Alzheimer, la patología renal o la modulación del complemento. Su papel es poco conocido, aunque parece ser que tiene que ver con su actividad como chaperona, es decir, su capacidad de unirse a proteínas desplegadas, bien para estabilizarlas o bien para direccionarlas hacia su degradación en el proteosoma celular. En lo referente a la capacidad antioxidante de las HDL, parece ser que la apo J siempre está presente en las subfracciones que tienen actividad PON y su función es estabilizar esta proteína manteniendo su actividad enzimática. Además, la apo J también contribuye a mantener la estructura de la apo A-I, lo que favorece la captación de lipoperoxidos. Esta función es muy importante, ya que los procesos oxidativos acaban afectando también a las proteínas de las HDL disminuyendo su actividad antioxidante y antiinflamatoria.

Subpoblaciones de lipoproteínas de alta densidad y capacidad antiinflamatoria

Las HDL se originan como partículas discoidales secretadas por el hígado o generadas a partir de material de superficie de las VLDL o de los quilomicrones. Estas partículas tienen 1 o 2 moléculas de apo A-I, fosfolípidos y colesterol no esterificado, y son excelentes sustratos para la LCAT, la enzima responsable de la esterificación del colesterol que las HDL captan de los tejidos periféricos. Esta captación hace que las HDL discoidales, minoritarias en plasma, se transformen en las típicas partículas esféricas mayoritarias en el plasma.

Se han realizado varias clasificaciones de las HDL basándose en diferentes características⁴. La más frecuente es la clasificación en función de la densidad que distingue a las HDL₂, más grandes y ligeras y con mayor contenido en colesterol esterificado, y las HDL₃, más pequeñas y densas y con menos colesterol. Esta clasificación es similar a la que se basa en el diámetro de la lipoproteína que diferencia hasta 5 subfracciones: HDL_{2a}, HDL_{2b}, HDL_{3a}, HDL_{3b} y HDL_{3c}. A estas subfracciones habría que añadir las HDL discoidales, más pequeñas y densas, como son las HDL nacientes (nHDL) o una fracción muy minoritaria conocida como VHDL (lipoproteínas de muy alta densidad). Otra característica que se ha utilizado para clasificar a las HDL es su contenido en las 2 apolipoproteínas mayoritarias, la apo A-I y la apo A-II, que representan aproximadamente el 70 y el 20% respectivamente, del total del contenido proteico de la lipoproteína. Basándose en esta propiedad se pueden distinguir las HDL que sólo presentan apo A-I (A-I-HDL) de las HDL con apo A-I y apo A-II (A-I/ A-II-HDL).

Los intentos de asociar las diferentes subclases de HDL con una mayor o menor capacidad antiaterogénica no han tenido demasiado éxito. Probablemente, esto se deba a que estas clasificaciones obvian la presencia o ausencia de las proteínas minoritarias asociadas a las HDL con un papel determinante en su actividad antiinflamatoria y antioxidante. Por ejemplo, la PON se encuentra asociada a una subpoblación minoritaria de HDL, de pequeño tamaño con apo A-I, apo J y sin apo A-II, siendo ésta la subfracción de HDL con mayor capacidad antioxidante; en cambio, la PAF-AH se asocia preferentemente a las HDL de mayor tamaño.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cho KH. Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions and clinical implications. *BMB reports*. 2009;42:393-400.
2. Barter PJ, Nichols S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004; 95:764-2.
3. Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection. *Cardiovasc Res*. 2009;82:201-11.
4. Navab M, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. The role of high-density lipoprotein in inflammation. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15:158-61.
5. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase-1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:211-7.
6. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res*. 2009;50:S255-9.