



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

¿Son todas las partículas de lipoproteínas de alta densidad iguales?

F. Blanco Vaca

Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

apo A-I;
apo A-II;
ABCA1;
LCAT;
CETP;
ABCG5/ G8;
Paraoxonasa

Resumen

El análisis de las modificaciones de genes que influyen el metabolismo y la función de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en modelos murinos, demuestra que los cambios (aumentos o disminución) de colesterol unido a HDL no son un predictor adecuado de la susceptibilidad a la arteriosclerosis de éstos. Por tanto, los diferentes tipos de partículas de HDL generados por intervención sobre distintas potenciales dianas terapéuticas no son iguales en cuanto a su potencial antiaterogénico. El análisis del transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, y de la capacidad de las HDL de proteger frente a la modificación oxidativa de lipoproteínas de baja densidad, aporta una mejor predicción del efecto de la modificación genética efectuada sobre la susceptibilidad a la arteriosclerosis.

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

KEYWORDS

apo A-I;
apo A-II;
ABCA1;
LCAT;
CETP;
ABCG5/ G8;
Paraoxonase

Are all high-density lipoprotein particles equal?

Abstract

Analysis of the genetic modifications that influence high-density lipoprotein (HDL) metabolism and function in murine models shows that changes (whether increases or decreases) in HDL-cholesterol do not accurately predict susceptibility to arteriosclerosis in these models. Therefore, the distinct types of HDL particles generated by interventions on the various potential therapeutic targets differ in their antiatherogenic potential. Analysis of macrophage-specific reverse cholesterol transport and the ability of HDL to protect LDL against oxidative modification is better able to predict the effect of genetic modification on susceptibility to arteriosclerosis.

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

Correo electrónico: fblancova@santpau.cat

Introducción

Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la relación entre HDL y aterosclerosis es compleja. Así, hay deficiencias hereditarias de HDL, como la apolipoproteína (apo) A-I Milano, que no sólo no inducen mayor riesgo cardiovascular sino que confieren protección contra la enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la demostración del papel protector de los fibratos en prevención secundaria (como fármacos que disminuyen los triglicéridos y aumentan el cHDL) está siendo más dificultosa de lo previsto. Por último, un ensayo clínico reciente con torcetrapib (un inhibidor de la proteína transferidora de ésteres de colesterol [CETP]), también realizado en un contexto de prevención secundaria, tuvo que ser interrumpido por un aumento de mortalidad, tanto cardiovascular como no cardiovascular, a pesar de aumentar un 72% el cHDL y disminuir un 25% el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Todas estas evidencias (revisadas por Sing et al, 2007)¹ sugieren que cualquier mecanismo de elevación del cHDL no tiene por qué ser necesariamente efectivo en reducir el riesgo cardiovascular. Por tanto, es de interés el análisis de las modificaciones que inducen los diferentes tratamientos sobre los mecanismos antiaterogénicos de la HDL, más allá de que sean capaces de aumentar el colesterol de HDL.

Durante las últimas décadas se ha generado una gran variedad de modificaciones genéticas en animales de experimentación que resultan fundamentalmente de hiperexpresar un gen (transgénico) o hacerlo deficiente del mismo (*knockout*). Entre éstas, se incluye un buen número de modificaciones que afectan al metabolismo y la función de la HDL. En muchos de estos modelos animales se ha estudiado el efecto de la modificación genética de la posible “diana terapéutica” sobre los mecanismos antiaterogénicos de las HDL, así como sobre su susceptibilidad a la arteriosclerosis. De su estudio sistemático (revisado por Escolà-Gil et al, 2009² y Rader et al, 2009³) se desprende que, efectivamente, no todas las modificaciones de las concentraciones de apolipoproteínas de HDL, o de las enzimas y transportadores que influyen en su función, generan cambios en su susceptibilidad a la arteriosclerosis que sean predecibles por sus cambios en el cHDL. El estudio de 2 de los mecanismos principales de protección antiaterogénica de las HDL, el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos y la capacidad de prevención de la modificación oxidativa de HDL, predicen mejor que el cHDL la susceptibilidad a la arteriosclerosis de estos modelos animales. Antes de proseguir con la presentación de algunos ejemplos de estos estudios conviene recordar los conceptos que definen las 2 propiedades antiaterogénicas previamente mencionadas. El transporte reverso de colesterol específico de macrófagos describe la vía que sigue el colesterol que efluye del macrófago al ser captado por HDL, ser esterificado en HDL y ser entregado al hígado para ser, en parte, eliminado por las vías biliar y fecal. El concepto de prevención de la modificación oxidativa de LDL por parte de la HDL describe el proceso mediante el cual diversos componentes proteicos (apo A-I, principalmente) y enzimáticos (paraoxonasa, principalmente), presentes en la HDL, son capaces de desacti-

var las consecuencias biológicas de la oxidación de ácidos grasos que ocurre en LDL.

Transportador que une adenosín trifosfato A1

El transportador que une adenosín trifosfato A1 (ABCA1) facilita el eflujo de colesterol en los tipos celulares en que se expresa (entre los que se cuentan los macrófagos), además de inducir la lipidación de apo A-I a nivel hepático e intestinal. Por ello, ABCA1 tiene un papel esencial en la génesis de las HDL, como queda demostrado por los efectos de su déficit hereditario, conocido como “enfermedad de Tangier”, que se caracteriza por deficiencia de cHDL y aumento moderado del riesgo de arteriosclerosis.

El análisis de ratones deficientes en ABCA1 ha demostrado que el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos se encuentra disminuido. Esta disminución también está en ratones que tienen la deficiencia de ABCA1 exclusivamente a nivel de macrófagos. Por el contrario, la inyección de macrófagos que hiperexpresan ABCA1 a ratones controles aumenta su capacidad de transporte reverso de colesterol específico de macrófagos. Todos los cambios mencionados son consistentes con el aumento de susceptibilidad a la arteriosclerosis descrito en ratones deficientes en receptor de LDL trasplantados con médula ósea deficiente en ABCA1 y con la disminución de arteriosclerosis encontrada en ratones trasplantados con médula ósea que hiperexpresa ABCA1. En los casos en que el cambio (deficiencia o hiperexpresión) de ABCA1 se restringió a macrófagos no hubo, sin embargo, ningún cambio en el cHDL.

Apolipoproteína A-I

La apo A-I es la apolipoproteína cuantitativamente más importante de HDL. Interacciona con transportadores de colesterol (de la familia ABC) presentes en las membranas plasmáticas de diversos tipos celulares. Asimismo, es cofactor de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que esterifica el colesterol en plasma y es ligando del receptor basurero B-I (SR-BI), que es la puerta de entrada al hígado del cHDL.

La hiperexpresión de apo A-I en ratones transgénicos aumenta el cHDL y confiere protección frente a la arteriosclerosis. Esta protección se asocia también a un aumento de transporte reverso de colesterol específico de macrófagos y a un aumento de la capacidad de HDL de inhibir la modificación oxidativa de LDL. La deficiencia de apo A-I en ratones que también son deficientes para el receptor de LDL y para la enzima modificadora de apo B (deficiencias que se utilizan como modelo de arteriosclerosis avanzada) causa alteración del transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, alteración de la capacidad antioxidante de las HDL y aumento de la susceptibilidad a la arteriosclerosis respecto a los ratones que no son deficientes en apo A-I. Por todo ello, hay un acuerdo generalizado que acepta que el aumento de apo A-I es una diana terapéutica de primer orden cuyo aumento induce aumento de cHDL y aumento de protección cardiovascular. Sin embargo, formas mutantes de apo A-I, como la mencionada apo A-I Milano o nuevas formulaciones

terapéuticas como pequeños péptidos generados a partir de la secuencia de apo A-I, inhiben la arteriosclerosis en modelos murinos sin aumentar el cHDL. En cambio, sí activan el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos y/o la protección frente a la modificación oxidativa de LDL.

Apolipoproteína A-II

La apo A-II es la segunda apolipoproteína cuantitativamente más importante de HDL. Sin embargo, y en contraste con la apo A-I, todavía se conoce relativamente poco de su papel en el metabolismo lipoproteico. Los ratones transgénicos de apo A-II de ratón presentan aumento de cHDL pero disminución de su capacidad de protección frente a la modificación oxidativa de LDL. Posiblemente, ésta se debe a una disminución en la enzima paraoxonasa y se asocia a un aumento de la susceptibilidad a la arteriosclerosis. Los ratones transgénicos de apo A-II humana presentan disminución de cHDL, deficiencia de apo A-I, capacidad conservada de transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, pero disminución de capacidad protectora de HDL de prevenir la modificación oxidativa de LDL. Esta disminución se debe, aparentemente, al déficit de apo A-I y paraoxonasa y coincide con un aumento de susceptibilidad a la arteriosclerosis. Recientemente, se ha demostrado que las partículas de HDL ricas en apo A-II tienen una capacidad reducida de activar la lipoproteína lipasa. Ello, probablemente, se debe a un contenido disminuido en apo C-II, apo C-III y apo E. El déficit de estas apolipoproteínas en HDL parece estar relacionado con la hipertrigliceridemia que presentan estos animales. Según estos datos, el aumento de apo A-II (que dependiendo de la especie animal utilizada aumenta o disminuye el cHDL) no constituye una diana terapéutica para la prevención de la arteriosclerosis.

Enzima lecitina-colesterol aciltransferasa

La LCAT tiene como función más conocida la esterificación del cHDL, especialmente en las HDL nacientes. Para esta función, la LCAT necesita la apo A-I como cofactor. La LCAT parece tener también otra función, aunque ésta es menos conocida y es independiente de apo A-I, que consiste en la hidrólisis de ácidos grasos oxidados que aparecen en los fosfolípidos durante los procesos de oxidación. La deficiencia de LCAT en ratones se asocia a reducciones de apo A-I, paraoxonasa y acetilhidrolasa del factor plaquetario, y a un aumento de estrés oxidativo. La hiperexpresión de LCAT no aumenta el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos en ratones transgénicos, a pesar de aumentar mucho el cHDL. El estudio de su susceptibilidad a la arteriosclerosis ha generado resultados conflictivos entre diversos estudios, por lo que hay dudas sobre su efecto a este nivel.

Proteína transferidora de ésteres de colesterol

La CETP induce el intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las partículas ricas en colesterol (LDL y HDL) y las ricas en triglicéridos (quilomicrones y lipoproteí-

nas de muy baja densidad [VLDL]). La extensión de este intercambio depende, en buena parte, del tiempo de vida media de cada tipo de lipoproteínas en el torrente sanguíneo. Aunque no se conoce cuál es el sentido último de este intercambio, su efecto final es enriquecer de colesterol a las VLDL y de triglicéridos a las HDL. En este último caso, ello origina un aumento de la actividad lipasa hepática sobre estas partículas, lo que disminuye su tamaño y su contenido en colesterol. Hay determinadas especies animales, como las que conforman el grupo de los roedores, que no presentan actividad CETP, y en éstas las HDL son las lipoproteínas mayoritarias. Estas especies animales se caracterizan por presentar una alta resistencia al desarrollo de arteriosclerosis.

La hiperexpresión de CETP en ratones transgénicos o no altera o aumenta, dependiendo del estudio, el transporte reverso de colesterol de macrófagos a heces in vivo a pesar de reducir el cHDL respecto a los ratones controles (que, como se ha mencionado previamente, no presentan actividad CETP). La hiperexpresión de CETP en ratones transgénicos no cambia la capacidad de las HDL de proteger frente a la modificación oxidativa de las LDL, aunque sí aumenta la susceptibilidad de estos animales a la arteriosclerosis. Ello se debe, probablemente, al aumento de la concentración de lipoproteínas que contienen apo B más que a la alteración de las propiedades antiaterogénicas de las HDL antes mencionadas.

Receptor basurero B-I

El receptor SR-BI hepático media la captación selectiva por parte del hígado de los ésteres de cHDL. La deficiencia de SR-BI en ratones induce una elevación importante de cHDL, al tiempo que disminuye el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, y aumenta el estrés oxidativo y la susceptibilidad a la arteriosclerosis de éstos. Por el contrario, la hiperexpresión hepática de SR-BI induce una disminución muy importante de cHDL, al tiempo que aumenta el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos y disminuye la susceptibilidad a la arteriosclerosis.

ABCG5/G8

El heterodímero formado por ABCG5 y ABCG8 tiene como función el control de la excreción hepatobiliar e intestinal de colesterol y esteroides vegetales. En el hígado, ABCG5/G8 aumenta la secreción de colesterol y esteroides vegetales a la bilis, y a nivel intestinal facilita la secreción de colesterol y esteroides vegetales desde el interior del enterocito al lumen intestinal, facilitando, por tanto, la excreción fecal de éstos. Su déficit hereditario constituye la sitosterolemia, enfermedad causada por mutaciones en 1 de los 2 transportadores que forman el heterodímero, induce hiperabsorción intestinal de colesterol y, sobre todo, de esteroides vegetales. Estos últimos se acumulan en diferentes tejidos, produciendo una elevación importante del riesgo cardiovascular.

Los ratones deficientes en ABCG5/G8 no presentan disminución del transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, mientras que el aumento de función de estos transportadores (ya sea inducido genéticamente o con acti-

vadores farmacológicos de LXR) aumenta el transporte reverso de colesterol específico de macrófagos y disminuye la susceptibilidad a la arteriosclerosis.

Paraoxonasa

La hiperexpresión de paraoxonasa en ratones transgénicos reduce el estrés oxidativo, debido a su capacidad de proteger frente a la oxidación lipídica de LDL, y disminuye la susceptibilidad a la arteriosclerosis. Por el contrario, ratones deficientes en paraoxonasa presentan una reducción de la protección que confiere su HDL frente a la modificación oxidativa de LDL, así como un aumento de la susceptibilidad a la arteriosclerosis. Ni en ratones transgénicos ni en ratones *knock-out* de paraoxonasa se producen cambios en el cHDL.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sing IM, Shishehborg MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. A systematic review. *JAMA*. 2007;298:786-98.
2. Escolà-Gil JC, Rotllan N, Julve J, Blanco-Vaca F. In vivo macrophage-specific RCT and antioxidant and antiinflammatory HDL activity measurements: new tools for predicting HDL atheroprotection. *Atherosclerosis*. 2009;206:321-7.
3. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. Role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50:S189-94.