



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

La cisteinemia, más que la homocisteinemia, está asociada con los niveles plasmáticos de apolipoproteína A-I en la hiperhomocisteinemia. El metabolismo lipídico en la deficiencia de cistationina beta-sintasa

Nuño-Ayala M, Guillén N, Navarro MA, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Gascón S, et al. Cysteinemia, rather than homocysteinemia, is associated with plasma apolipoprotein A-I levels in hyperhomocysteinemia lipid metabolism in cystathionine beta-synthase deficiency. *Atherosclerosis*. 2010;212:268-273.

Objetivo: La hiperhomocisteinemia de origen genético y dietético disminuye la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su apolipoproteína (apo) principal, la apo A-I. El objetivo de este trabajo fue probar la hipótesis de si la presencia de cisteína podría normalizar los niveles de HDL en ratones hiperhomocisteinémicos deficientes en cistationina beta-sintasa (CBS) y si la inclusión de glicina podría bloquear dicho efecto.

Métodos: Los lípidos y el colesterol de HDL fueron determinados en ratones deficientes en CBS y ratones controles alimentados con una dieta baja en metionina suplementada con cisteína y glicina y en ratones deficientes en CBS alimentados con la misma dieta pero suplementada sólo con cisteína.

Resultados: Los niveles de triglicéridos y homocisteína se encontraron significativamente disminuidos y aumentados, respectivamente, en ratones deficientes en CBS independientemente del tratamiento. Por el contrario, el colesterol, la apo A-I y la glucosa plasmáticos se encontraron significativamente disminuidos en ratones deficientes en CBS en grado homocigoto a los que se les administró cisteína y glicina con el agua de bebida. Este grupo de ratones también mostró, respectivamente, una disminución en los niveles hepáticos de ARNm de apo A-I y un aumento en el contenido hepático de proteína apo A-I, observándose

esto último en células endoteliales. Las concentraciones de apo A-I en plasma e hígado se encontraron inversamente correlacionadas, mientras que se observó una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de cisteína y apo A-I.

Conclusión: Estos datos sugieren un manejo alterado de la apo A-I en el hígado y que la cisterna puede estar involucrada en el control de esta apolipoproteína a este nivel. En conjunto, estos hallazgos representan un nuevo aspecto de la regulación dietética de las HDL en el transporte transendotelial hepático.

Comentario

En humanos, diferentes estudios epidemiológicos indican que existe una asociación entre niveles elevados de homocisteína en plasma y la enfermedad vascular¹. Se han desarrollado diferentes modelos animales de hiperhomocisteinemia desarrollados mediante modificaciones nutricionales o genéticas². Según sea la estrategia elegida, se pueden obtener modelos animales de hiperhomocisteinemia moderada (mediante deficiencia de vitaminas, administración de homocisteína, o mediante la disrupción de genes en grado heterocigoto de proteínas clave de la vía metabólica de la metionina, tales como la CBS o la metiletetrahidrofolato reductasa MTHFR, respectivamente) o extrema (en modelos animales deficientes en grado homocigoto de enzimas clave de la vía), siendo este último realmente útil cuando lo que se pretende es diseccionar los mecanismos bioquímicos alterados.

En modelos animales de hiperhomocisteinemia elevada se ha descrito que se desarrolla esteatosis hepática y cambios importantes en el metabolismo lipídico². Se ha descrito también que se produce una disminución de HDL y de su componente proteico principal, la apo A-I^{3,4}. Basándose en [i] estudios previos en los que se describe que un aumento del contenido dietético de metionina se encuentra asociado a una disminución de las cifras de HDL plasmático a través de una reducción de su producción⁵; [ii] que la suplementación dietética de glicina podría estar estimulando la vía de remetilación y, en consecuencia, aumentando los niveles de metionina, y [iii] que la vía de transulfuración está desactivada en ratones deficientes en CBS en grado homocigoto, por lo que son incapaces de sintetizar cisteína, los autores hipotetizan que en estos ratones la suplementación de la dieta con cisteína en presencia de

bajos niveles de metionina podría contrarrestar el efecto de un aumento en la metionina normalizando los niveles plasmáticos de HDL a través del restablecimiento de la producción de apo A-I, mientras que la inclusión de glicina en esta dieta contrarrestaría dicho efecto.

En ratones deficientes en CBS en grado homocigoto que recibieron una doble suplementación en la dieta de cisteína y glicina presentaron una reducción significativa del colesterol HDL en comparación con los ratones controles tratados con la misma suplementación dietética. La disminución de los niveles plasmáticos de HDL estuvo además asociada con una disminución significativa en los niveles de expresión hepática de ARNm de apo A-I. En cambio, en el grupo experimental de ratones deficientes en CBS a los que se les suplementó la dieta sólo con cisteína se encontró que los niveles plasmáticos de HDL se restablecieron levemente mediante un aumento en la síntesis hepática de ARNm de apo A-I. Los análisis de asociación de parámetros en los diferentes grupos experimentales mostraron: [i] una correlación inversa entre los niveles de apo A-I plasmática y hepática; [ii] una correlación directa entre los niveles plasmáticos de apo A-I y los niveles plasmáticos de cisteína, y [iii] ninguna asociación entre los niveles de apo A-I y homocisteína plasmáticos.

La aproximación experimental del presente trabajo muestra claramente que el balance entre aminoácidos puede tener una influencia importante en los cambios del metabolismo lipídico observados en ausencia de CBS. El tratamiento con cisteína permitió contrarrestar el estrés del retículo endoplasmático causado por la hiperhomocisteinemia, logrando restablecer los niveles de expresión hepática de ARNm de apo A-I.

En conclusión, los datos muestran un escenario interesante donde una combinación de aminoácidos a través de la dieta pueden ejercer una fuerte influencia sobre la supervivencia, el control del peso corporal y el fenotipo metabólico lipídico en ratones hiperhomocisteinémicos. Desde un punto de vista traslacional, esta estrategia terapéutica podría ser de elevado interés en el tratamiento de las consecuencias adversas de la hiperhomocisteinemia en pacientes afectos.

Bibliografía

1. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
2. Dayal S, Lentz SR. Murine models of hyperhomocysteinemia and their vascular phenotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1596–605.
3. Liao D, Tan H, Hui R, Li Z, Jiang X, Gaubatz J, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res*. 2006;99:598–606.
4. Mikael LG, Genest Jr J, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res*. 2006;98:564–71.
5. Velez-Carrasco W, Merkel M, Twiss CO, Smith JD. Dietary methionine effects on plasma homocysteine and HDL metabolism in mice. *J Nutr Biochem*. 2008;19:362–70.

Joan Carles Escolà
IIB Sant Pau, Barcelona, España

Correo electrónico: JEscola@santpau.cat.

doi:10.1016/j.arteri.2011.01.003

La lipoproteína de baja densidad electronegativa y agregada en el plasma humano tiene una elevada tendencia a la lipólisis de fosfolípidos y a la fusión de partículas

Cristina Bancells, Sandra Villegas, Francisco J. Blanco, Sonia Benítez, Isaac Gállego, Lorea Beloki, Montserrat Pérez-Cuellar, Jordi Ordóñez-Llanos y Jose Luis Sanchez-Quesada. Aggregated electronegative low density lipoprotein in human plasma shows a high tendency toward phospholipolysis and particle fusion. *Journal of Biological Chemistry* 2010;285:32425–32435.

La agregación y fusión de lipoproteínas estimula la retención subendotelial de colesterol, promoviendo la arteriosclerosis. La tendencia de una lipoproteína a formar partículas fusionadas se considera que está relacionada con su potencial aterogénico. Nosotros nos planteamos como objetivo

aislar y caracterizar las subfracciones de LDL agregadas y no agregadas del plasma humano, poniendo especial atención en los mecanismos implicados en la fusión de partículas. La LDL agregada fue encontrada casi exclusivamente en la LDL electronegativa (LDL[–]), una fracción minoritaria de la LDL, pero no en la LDL nativa (LDL[+]). La principal diferencia entre la LDL(–) agregada (agLDL[–]) y la no agregada (nagLDL[–]) fue un incremento de 6 veces en la actividad fosfolipasa C en la agLDL(–). La agLDL(–) promovió la agregación de la LDL(+) y la nagLDL(–). La fusión de lipoproteínas inducida por la proteólisis de la quimotripsina α fue monitorizada por resonancia magnética nuclear (RMN) y visualizada por microscopía electrónica de transmisión. La fusión de partículas fue mucho más rápida en agLDL(–) que en nagLDL(–) o LDL(+). La RMN y los análisis cromatográficos revelaron una rápida y masiva degradación de fosfolípidos en agLDL(–), pero no en nagLDL(–) o LDL(+). Los fosfolípidos que contenían colina fueron degradados extensivamente y la ceramida, el diacilglicerol, el monoacilglicerol y la lecitina fueron los principales productos generados, sugiriendo que la fosfolipasa C estaba involucrada en este proceso. Las propiedades de la agLDL(–) sugieren que esta subfracción tiene un papel muy importante en la arteriosclerosis mediante la estimulación de la fusión de