

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

lipoproteínas y la acumulación de colesterol en la pared arterial.

Comentario

Múltiples evidencias indican que la LDL ha de ser modificada para adquirir características aterogénicas. Aunque uno de los mecanismos más estudiados de modificación de las LDL es la oxidación, otros mecanismos como la degradación por fosfolipasas, esterasas de colesterol o proteasas pueden favorecer la agregación y fusión de las LDL en la pared arterial y promover los procesos arterioscleróticos¹. Varias formas minoritarias de la LDL han sido detectadas en sangre. Una de las características de estas lipoproteínas modificadas, el incremento en la carga negativa, ha sido utilizada para aislar las LDL electronegativa (LDL[-])². Esta fracción minoritaria representa un 5% del total de las LDL en individuos sanos, pero esta proporción está aumentada en patologías con un elevado riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia familiar, la hipertrigliceridemia o la diabetes.

Los resultados del presente estudio demuestran que la mayoría de las LDL agregadas (agLDL) están en esta fracción minoritaria de las LDL y, además, estas agLDL(-) tienen una elevada tendencia a la fusión, así como una posterior degradación de las partículas. Otra de las propiedades de estas agLDL(-) es su elevada capacidad para inducir la agregación de las LDL no agregadas (nagLDL). Un estudio previo sugería que el plegamiento anormal de la apoB podría ser la causa de la agregación de las LDL³. Los resultados del presente estudio indican que la elevada actividad fosfolipasa C asociada a las LDL(-) podría ser la causa del plegamiento anómalo de

la apoB y, consecuentemente, de la elevada agregabilidad de estas lipoproteínas.

En resumen, este estudio sugiere que la agLDL(-) en circulación podría entrar en el microambiente de la pared arterial, promover la fusión de nagLDL y favorecer la unión de estas LDL a los proteoglicanos estimulando así la acumulación subendotelial de colesterol y el desarrollo de arteriosclerosis. El estudio detallado de los mecanismos responsables de la agregación de estas lipoproteínas modificadas puede ser útil para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas que inhiban la actividad fosfolipasa C asociada a estas partículas y, por tanto, su agregabilidad. Además, el desarrollo de estudios que incluyesen la determinación de agLDL(-) en pacientes con diferentes estadios de enfermedad arteriosclerótica permitiría establecer si la agLDL(-) es un buen marcador biológico de la progresión de arteriosclerosis.

Bibliografía

1. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471-4.
2. Sánchez-Quesada JL, Benítez S, Ordóñez-Llanos J. Electronegative low-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:329-35.
3. Parasassi T, De Spirito M, Mei G, Brunelli R, Greco G, Lenzi L, et al. Low density lipoprotein misfolding and amyloidogenesis. *Faseb J*. 2008;22:2350-6.

Joan Carles Escolà
IIB Sant Pau, Barcelona, España

Correo electrónico: JEscola@santpau.cat.

doi:10.1016/j.arteri.2011.01.006

Concentraciones plasmáticas de fitosteroles y enfermedad coronaria en la cohorte prospectiva española EPIC

Verónica Ecurriol, Montserrat Cofán, Concepción Moreno-Iribas, Nerea Larrañaga, Carmen Martínez, Carmen Navarro, Laudina Rodríguez, Carlos A. González, Dolores Corella y Emilio Ros. Phytosterol plasma concentrations and coronary disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *Journal of Lipid Research* 2010;51: 618-624.

La ingesta de esteroides vegetales con comidas naturales, una medida de elecciones dietéticas saludables, aumenta sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se piensa que las concentraciones elevadas de esteroides vegetales en plasma pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Para estudiar esta paradoja, evaluamos los factores de riesgo basales, la ingesta de esteroides vegetales y las concentraciones plasmáticas de *esteroides no colesterol* en los participantes de un estudio de casos y controles anidado

en la cohorte española EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) que desarrollaron una enfermedad coronaria (n = 299) y controles apareados (n = 584) que permanecieron libres de enfermedad coronaria tras 10 años de seguimiento. La ratio sitosterol/colesterol aumentó con los terciles de ingesta de esteroides vegetales ($p = 0,026$). Las concentraciones de colesterol de HDL aumentaron, y las medidas de adiposidad, la ratio colesterol/HDL, las concentraciones de glucosa, triglicéridos y latosterol, un marcador de síntesis de colesterol, disminuyeron con los terciles de sitosterol plasmático ($p < 0,02$ en todos). Comparados con los controles, los casos tenían medianas más bajas de ingesta de esteroides vegetales y de sitosterol plasmático, pero de una forma no significativa. La odds-ratio ajustada mediante análisis multivariable para enfermedad coronaria desde el tercil de sitosterol plasmático más bajo al más alto fue de 0,59 (intervalo de confianza al 95%, 0,36-0,97). Las asociaciones fueron más bajas para el campesterol plasmático. El genotipo de la apolipoproteína E no se relacionó con el riesgo coronario o con los esteroides vegetales plasmáticos. Los datos sugieren que las concentraciones plasmáticas de sitosterol se relacionan con una reducción en el riesgo coronario, siendo marcadores de un riesgo cardiometabólico bajo en la cohorte española EPIC, una población con una elevada ingesta de esteroides vegetales.