

una mayor retirada hepática de estas lipoproteínas. Hay un aumento intracelular de colesterol y una menor expresión del receptor de LDL, por lo que estos individuos presentan mayores valores de cLDL.

Mientras que el efecto del polimorfismo de la apoE en los valores plasmáticos de colesterol se confirma en diversos estudios realizados en distintas poblaciones, existe controversia respecto al efecto de este polimorfismo en los valores plasmáticos de triglicéridos. Es posible que la gran variabilidad interindividual en los valores de triglicéridos pueda enmascarar el efecto del genotipo de apoE. En varios estudios se ha observado que los portadores de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ presentan mayores concentraciones de triglicéridos que los sujetos homocigotos para el alelo $\epsilon 3$.

En la población del estudio de Peña et al no se observa efecto del genotipo de apoE en los valores de colesterol total, cLDL y cHDL. Sin embargo, los sujetos portadores del alelo $\epsilon 2$ presentan mayores valores de triglicéridos. Cuando estos autores estudian la respuesta hipolipemiente a pravastatina, no encuentran asociación entre la disminución en los valores de cLDL y triglicéridos y el genotipo de apoE. Este resultado está de acuerdo con los comunicados por otros autores¹, pero en desacuerdo con otros trabajos². Uno de los factores que podría explicar la falta de consistencia en los resultados obtenidos al compararlos con los de otros autores es la población sobre la que se han realizado los distintos estudios. En este sentido, resulta interesante resaltar la población del trabajo de Peña et al, ya que el estudio se ha llevado a cabo en una amplia población de atención primaria, de sujetos hipercolesterolémicos de alto riesgo distribuidos por toda la geografía nacional. Dado que no se trata de una muestra representativa de la población general, no se pueden extrapolar los resultados del estudio a la población general, pero es un trabajo muy interesante sobre el papel que desempeña el genotipo de apoE en la respuesta a pravastatina en esta población de elevado riesgo, cuyos resultados son de gran aplicación en los centros de atención primaria.

Cuando, hoy día, en plena era farmacogenómica, se plantea cada vez más la necesidad de individualizar la prescripción farmacológica para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad del tratamiento en función de bases genotípicas, este trabajo nos aporta una idea importante para el manejo del paciente hipercolesterolémico ambulatorio: el genotipo de apoE no es un buen predictor de la respuesta hipolipemiente de pravastatina, por lo que no es necesario invertir esfuerzos para su determinación en esta población. Este hecho no excluye la posibilidad de que existan otros múltiples polimorfismos genéticos que sí modulen esta respuesta, por lo que será necesario seguir aplicando la farmacogenética para conseguir una mejor respuesta hipolipemiente en los pacientes de más riesgo.

M. Artieda

Bibliografía

1. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, Savolainen M, Klausen IC, Hansen PS, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 2000;101:1366-71.
2. Ordovás JM, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Rodríguez C, Park JS, Cole T, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113:157-66.

Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase1 activity

El polimorfismo paraoxonasa 1-192 modula los efectos del ejercicio regular y agudo en la actividad de la paraoxonasa1

Tomas M, Elosua R, Senti M, Molina L, Vila J, Anglada R, Fito M, Covas MI Y Marrugat J

***J Lipid Res* 2002;43:713-20.**

La práctica del ejercicio regular es un factor protector frente a la enfermedad coronaria y estimula los sistemas antioxidantes, mientras que el ejercicio agudo parece causar un aumento del estrés oxidativo. La paraoxonasa1 (PON1) es una enzima antioxidante, ligada a las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), cuya actividad frente al paraoxón (actividad PON1) está fuertemente modulada por el polimorfismo PON1-192 que comprende los alelos Q y R para la actividad PON1 baja y elevada, respectivamente. Otro polimorfismo del *locus* PON1, el PON1-55, modula la actividad y la concentración de proteína PON1. Se midieron la actividad PON1 y las concentraciones de lípidos y de LDL oxidada en 17 voluntarios jóvenes sanos antes y después de 16 semanas de entrenamiento en ejercicio aeróbico. También se midió la actividad PON1 en ambas situaciones después de un ejercicio físico agudo. Se observó que el ejercicio regular se asociaba con una disminución de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y con un aumento de la actividad PON1 en los portadores del fenotipo QQ y con una disminución de la misma en los portadores del alelo R. Inmediatamente después de la práctica del ejercicio agudo se produjo un aumento de la actividad PON1, que se siguió de una disminución de esta actividad. A las 24 h del ejercicio agudo se observó la recuperación de la actividad PON1 hasta los valores basales en los sujetos QQ, independientemente de su valores de entrenamiento, y en los portadores entrenados del alelo R, pero no en los portadores no entrenados. Estos resultados sugieren que los

efectos de la práctica regular o aguda de ejercicio físico sobre la actividad PON1 están modulados por el polimorfismo PON1-192. Estos cambios son menos evidentes para el polimorfismo PON1-55.

COMENTARIO

De todos es conocido que la realización de ejercicio físico de manera regular es un factor protector de la aparición y progresión de la enfermedad coronaria, ya que, entre otros beneficios, mejora el perfil lipídico y disminuye la presión arterial y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. A diferencia de lo que ocurre con el ejercicio físico regular, parece que la realización de ejercicio físico agudo y de forma aislada genera radicales libres, aumenta el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Un adecuado balance entre la generación de radicales libres y la actividad antioxidante del plasma desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad coronaria. Una de las enzimas con actividad antioxidante más importante es la paraoxonasa1 (PON1), que se encuentra unida a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) a través de sus apolipoproteínas (apo) A-I y apo J. Su función es hidrolizar los productos de la peroxidación lipídica y así evitar la oxidación de las partículas de baja densidad (LDL). La actividad de la enzima PON1 está modulada en el gen que la codifica principalmente por dos polimorfismos, el PON1-192 y PON1-55. El primero consiste en el cambio de una glutamina por una arginina en la posición 192, Q192R, y afecta a la actividad de la enzima, de modo que la proteína con Q en posición 192 presenta una menor actividad y una mayor protección contra la oxidación que la aloenzima con R. En cuanto al polimorfismo 55, que consiste en el cambio de una leucina por una metionina, L55M, parece que modula la cantidad de ARNm y proteína producida. Debido a que no se conoce con exactitud el papel que desempeña la actividad física sobre la actividad de la enzima PON1, los autores de este trabajo se plantearon investigar el efecto que ejerce el ejercicio aeróbico sobre la actividad de PON1 y determinar si este efecto depende de los polimorfismos PON1-192 y PON1-55.

Para llevarlo a cabo, diseñaron una metodología muy precisa y detallada, tanto en lo que se refiere a la determinación de las diversas variables analizadas (actividad PON1, genotipos, lípidos, LDL oxidada, etc.) como en el entrenamiento físico y ejercicio aeróbico puntual al que sometieron a los 17 sujetos del estudio. Sin el cuidado diseño de la intervención y la adecuada supervisión por personal especialista en educación física, este trabajo no habría podido ser realizado. Los resultados más importantes del trabajo que nos ocupa son que la actividad PON1 no experimenta cambios después de un período de entrenamiento físico en el grupo total estudiado o cuando se separa en función del genotipo PON1-55, pero sí cuando se analiza en función del genotipo PON1-192: los sujetos homocigotos QQ responden al entrenamiento físico regular con un aumento de la actividad PON1, mientras que los sujetos

portadores del alelo R presentan una disminución de dicha actividad. Los valores de LDL oxidada disminuyen en todos los sujetos después del entrenamiento. Además, el aumento de la actividad PON1 justo después de un ejercicio intenso es seguido de una disminución de la misma. La recuperación de dicha actividad a valores basales a las 24 h se observa en sujetos homocigotos QQ, independientemente de su estado de entrenamiento previo, y en sujetos portadores R entrenados, pero no en portadores R no entrenados.

La relevancia de este estudio radica en que se trata del primer trabajo realizado en humanos que investiga los efectos del ejercicio físico sobre la actividad PON1, así como los efectos de dos tipos de ejercicio, regular y agudo, de acuerdo con los genotipos de los dos polimorfismos más frecuentes. Sería interesante confirmar los resultados obtenidos en una población más amplia y representativa para poder extrapolar los resultados a la población general, ya que este estudio se ha realizado en un número reducido de sujetos y con unas características de edad y actividad muy similares (estudiantes de aproximadamente 19 años de edad). En este sentido, es posible que otros factores genéticos, ambientales u hormonales puedan influir en la actividad PON1 y sería interesante tenerlos en cuenta.

El trabajo de Tomás et al nos aporta importantes hallazgos: la realización de ejercicio físico de forma regular produce un aumento de la actividad antioxidante PON1 en sujetos homocigotos QQ, pero una disminución de la misma en sujetos portadores R. Además, la respuesta de la actividad PON1 a un ejercicio intenso depende del estado de entrenamiento previo en los portadores R, ya que parece que el entrenamiento no proporciona suficiente protección a los portadores R contra el estrés oxidativo que resulta de la realización de un ejercicio intenso y aislado, a diferencia de la aloenzima Q que proporciona una mejor protección contra la oxidación. Estas conclusiones son de gran importancia a la hora de recomendar la realización de ejercicio físico de manera regular a los pacientes con riesgo de enfermedad coronaria, ya que habrá que tener en cuenta el genotipo PON1-192 de cada sujeto; no así el polimorfismo PON1-55, que parece no tener efecto. A medida que avanza la investigación en biología molecular, y se conocen más genes y polimorfismos implicados en diferentes enfermedades, se hace más necesario conocer el acervo genético de cada individuo a la hora de prescribir tratamientos o recomendar estilos de vida. El polimorfismo PON1-192 es uno más entre los cientos que sería necesario conocer para el mejor manejo del paciente coronario. Gracias al desarrollo de la tecnología de los biochips, lo que hasta hace pocos años parecía ciencia ficción, es hoy una realidad, y en un futuro no muy lejano será la herramienta de diagnóstico y tratamiento personalizado más utilizada para las patologías multifactoriales, como es el caso de la enfermedad cardiovascular.

A. Cenarro