

Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism

Efectos de la mutación G-A en el promotor de la apolipoproteína A-I humana en el metabolismo lipoproteico posprandial

C. Marín, J. López-Miranda, P. Gómez, E. Paz, P. Pérez-Martínez, F. Fuentes, J.A. Jiménez-Perepérez, J.M. Ordovás y F. Pérez-Jiménez

***Am J Clin Nutr* 2002;76:319-25**

Antecedentes. Existe una considerable variabilidad interindividual en la respuesta lipídica posprandial a una comida rica en grasa, habiéndose considerado factores genéticos como los responsables de algunos de estos efectos. Previamente, hemos mostrado que la mutación 5' G-A en el gen de la apolipoproteína (apo) A-I se encontraba asociada de forma significativa a la respuesta del colesterol-LDL (cLDL) a la dieta.

Objetivo. Hemos evaluado si este efecto es mediado por mecanismos que implican el metabolismo lipoproteico posprandial.

Diseño. 28 varones sanos G/G y 23 G/A, homocigotos para el alelo de apo E3, se sometieron a un test de carga con grasa y vitamina A. Las muestras de sangre se obtuvieron al tiempo 0 y a cada hora durante un período de 11 h.

Resultados. Se encontró un descenso significativo en el colesterol plasmático posprandial y en la apo B en los sujetos G/G, pero no en los G/A. En los sujetos G/A, con respecto a los sujetos G/G, se observó una mayor respuesta posprandial en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) grandes y una menor respuesta posprandial en TRL grandes apo A-IV. Las concentraciones de retinil palmitato en TRL grandes y pequeñas fueron similares en ambos genotipos. No se detectó un efecto de genotipo significativo para las concentraciones de triglicéridos en plasma, la fracción TRL pequeña y las concentraciones de apo A-I y colesterol-HDL (cHDL).

Conclusión. Nuestros resultados sugieren que la mutación G-A afecta la respuesta del cLDL a la dieta por mecanismos que implican el metabolismo lipoproteico posprandial.

COMENTARIO

Está plenamente aceptado que concentraciones altas de cLDL y bajas de cHDL en estado de ayuno son factores de riesgo de enfermedad coronaria, principal causa de morbimortalidad en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, en estas sociedades, acostumbradas al consumo de varias ingestas diarias, el estado posprandial puede ser más representativo del estado fisiológico del individuo que el estado de ayuno. Esto, junto con el hecho de que ya en la década de los cincuenta y sesenta se mostró la asociación entre la lipemia posprandial

y el riesgo de aterosclerosis, justifica plenamente el interés que suscita el conocimiento de la lipemia posprandial. Las bases fisiológicas de la amplia variabilidad interindividual observada en la respuesta lipídica posprandial son complejas. Se ha demostrado que el sexo, la dieta, el ejercicio físico, la edad, el índice de masa corporal, el hábito tabáquico, el alcohol y los genes son, en parte, responsables de esta variabilidad.

En lo que respecta al componente genético, hay evidencias de que el polimorfismo en el gen de apo E puede afectar a la absorción del colesterol y a la respuesta lipémica posprandial, ya que la retirada de la circulación de partículas remanentes está retrasada en sujetos con genotipo E2/E3, frente a sujetos con genotipo E3/E3 y E3/E4¹. Otros estudios indican que varios loci diferentes al del gen de apo E pueden estar también involucrados en esta variabilidad interindividual, como son por ejemplo los genes de apo B, apo A-IV, apo C-III y apo A-I².

La apo A-I constituye el principal componente proteico de las HDL, se sintetiza en el hígado y en el intestino delgado como una cadena polipeptídica de 243 aminoácidos, y juega un papel clave en el metabolismo lipídico. Es el principal activador de la LCAT y participa en el transporte reverso de colesterol. Su gen forma parte de una agrupación génica junto con el gen de apo C-III y apo A-IV en el brazo largo del cromosoma 11.

Aunque se han identificado más de 20 variantes alélicas de apo A-I, la atención se ha centrado en el efecto de la transición G>A 76 pb corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción del gen en la respuesta de cHDL y cLDL al colesterol y grasa de la dieta. Así, se ha comprobado que los sujetos portadores del alelo A, con una frecuencia de 0,15-0,20 en población blanca, tienen concentraciones de cHDL más altas que los sujetos portadores del alelo G, sin embargo, la magnitud y la distribución por sexos de este efecto varía entre estudios³. También se ha constatado que el alelo A se asocia a concentraciones significativamente más altas de cLDL después de una ingesta rica en grasa.

Ante estos hechos, los autores se propusieron evaluar si la diferencia en la respuesta a la dieta entre los dos grupos de alelos está mediada por mecanismos que involucran al metabolismo posprandial. Para evitar el posible efecto del polimorfismo del gen de apo E, seleccionaron sujetos homocigotos para el alelo E3 y les suministraron una comida rica en grasa y enriquecida en vitamina A. Tras llevar a cabo las correspondientes determinaciones lipídicas, los autores observaron que los sujetos con genotipo G/A presentaban una respuesta posprandial de CT, cLDL y apo B significativamente más alta que los sujetos con genotipo G/G. Además, los sujetos portadores del alelo A mostraban unas concentraciones de TG y apo B-48 asociadas a la fracción de lipoproteínas ricas en TG grandes más altas, y unas concentraciones de apo A-IV asociadas a esta misma fracción de lipoproteínas más bajas que los sujetos homocigotos para el alelo G. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de retinilpalmitato y TG asociados a lipoproteínas ricas en TG pequeñas, en las concentraciones

de retinilpalmitato asociado lipoproteínas ricas en TG grandes y en las concentraciones de apo A-I y cHDL. Los mecanismos que determinan los fenómenos observados por los autores y plasmados en este artículo son desconocidos, pero Marín et al plantean, con todo acierto, varias hipótesis. Las diferentes respuestas posprandiales observadas podrían ser el resultado de cambios en la absorción de grasa y colesterol de la dieta, o de un menor aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal, indicado por el mayor incremento de apo B-48 y TG asociadas a lipoproteínas ricas en TG grandes. Tal como indican los autores, la menor concentración de apo A-IV asociada a esta fracción de lipoproteínas de los portadores del alelo A puede modular el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal. También cabe la posibilidad de que estos hechos no se debieran a la mutación en apo A-I sino que estuvieran causados por otra mutación funcional en apo C-II o apo A-IV, aunque Marín et al no observan desequilibrio de unión entre la mutación G>A y polimorfismos en el gen de apo A-IV. En resumen, tal como demuestran los autores en el presente artículo, la mutación G>A en el promotor del gen de apo A-I afecta a la respuesta de cLDL a la dieta mediante mecanismos que involucran el metabolismo lipoproteico posprandial.

P. Mozas

Bibliografía

1. Boerwinkle E, Brown S, Sharrett AR, Heiss G, Patsch W. Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not triglyceride concentrations. *Am J Hum Genet* 1994;54:341-60.
2. Qing Ye S, Kwiterovich PO. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1275S-84S.
3. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries SE. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A-I gene is associated with elevated serum apolipoprotein A-I and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990;7:233-41.

Increased early atherogenesis in young versus old hypercholesterolemic rabbits by a mechanism independent of arterial cell proliferation

Incremento de la aterogénesis temprana en conejos hipercolesterolémicos jóvenes con respecto a viejos por un mecanismo independiente de la proliferación celular arterial

M.J. Cortés, A. Díez-Juan, P. Pérez, I. Pérez-Roger, R. Arroyo-Pellicer y V. Andrés

FEBS Letters 2002;522:99-103

Hemos tratado de determinar la importancia relativa del envejecimiento y la hipercolesterolemia en la aterosclerosis. Aunque las concentraciones plasmáticas de colesterol se incrementaron de forma similar en conejos jóvenes y viejos alimentados con una dieta aterogénica durante 2 meses, las lesiones ateroscleróticas aórticas fueron más prominentes en los animales jóvenes. Este comportamiento se asoció a una reducción dependiente de la edad en la capacidad de unión al ADN del factor nuclear proinflamatorio NFκB en el tejido aórtico. Las lesiones ateroscleróticas presentaban fundamentalmente macrófagos, que manifestaron una respuesta proliferativa similar en ambos grupos de edad. De forma independiente de la edad, la proliferación celular en la media fue baja y se incrementó en función del tamaño de la lesión en la íntima. Por consiguiente, la mayor aterogenicidad presentada por los conejos jóvenes expuestos a una hipercolesterolemia extrema, con respecto a sus equivalentes de edad avanzada, se asocia a una mayor actividad del factor NFκB en los vasos jóvenes, sin que se produzcan cambios aparentes dependientes de la edad en la proliferación de las células arteriales.

COMENTARIO

La aterosclerosis es, sin ninguna duda, el proceso patológico que con más frecuencia conlleva la aparición de discapacidad o muerte en la población mundial, especialmente en los países industrializados, o bien en aquellas poblaciones de otras regiones del planeta que adoptan de forma agresiva el estilo de vida, especialmente en cuanto a los hábitos dietéticos se refiere, de estos países. Así, por ejemplo, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte en los Estados Unidos en el año 1995, seguida en tercer lugar por las enfermedades cerebrovasculares (ictus y demencia de origen isquémico); en ambas situaciones la lesión subyacente desencadenante de la manifestación clínica es de origen aterosclerótico¹.

En la actualidad existen suficientes evidencias como para considerar a la aterosclerosis como una manifestación de un proceso inflamatorio crónico localizado en la pared arterial². En las lesiones ateroscleróticas tempranas se manifiesta una serie de genes que codifican moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, etc.) y citocinas (MCP-1, MCSF, etc.), que orquestan y amplifican la aparición y progresión del foco inflamatorio, conduciendo al deterioro progresivo de la función endotelial. Todos estos genes se caracterizan por estar controlados transcripcionalmente por el factor de transcripción proinflamatorio NFκB³. Este factor se ve activado por diversos estímulos, entre los que destacan todos los relacionados con el estrés oxidativo. Se ha podido determinar una evidente correlación positiva entre la presencia de factores proaterogénicos, como la hiperlipemia o la presencia de LDL oxidadas y el grado de activación de NFκB; asimismo, al menos en diseños experimentales controlados, la administración de compuestos