

utilizado una metodología adecuada, iniciando sus estudios en lesiones ateroscleróticas y, posteriormente, estableciendo el mecanismo de acción implicado mediante la utilización de estudios *in vitro*. Finalmente, los autores completan el estudio describiendo una nueva acción de las estatinas que puede contribuir a sus efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis. Así, este trabajo describe todos los puntos de interés de este nuevo mediador, desde la función de la PTHrP en las lesiones ateroscleróticas y los mecanismos implicados en estas acciones hasta los fármacos que pueden evitar su inducción. El trabajo es impecable, aunque quizá hubiera podido completarse con un pequeño estudio en un modelo animal de aterosclerosis tratado con estatinas, modelo en el que los autores ya poseen experiencia.

### M. Vázquez Carrera

#### Bibliografía

1. Guijarro C, Egido J. Aterosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. *Clin Invest Arterioscl* 2002;14:77-84.
2. Blanco-Colio LM, Ortego M, Martín-Ventura JL, Gómez-Hernández A, Tuñón J, Egido J. Inflamación, vulnerabilidad de la placa aterosclerótica y estatinas. *Clin Invest Arterioscl* 2001;13:2-7.

## Differential role of heparan sulfate proteoglycans on aggregated LDL uptake in human vascular smooth muscle cells and mouse embryonic fibroblasts

Papel diferencial de los proteoglucanos de tipo heparán sulfato en la incorporación de LDL agregadas en células musculares lisas de la pared arterial y en fibroblastos de embrión de ratón

V. Llorente-Cortés, M. Otero-Viñas y L. Badimon.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1905-11.

**Objetivo.** La proteína relacionada con el receptor (LRP) de lipoproteínas de baja densidad (LDL) une e internaliza LDL agregadas (LDLag) en células musculares lisas (CML) de la pared arterial. El objetivo es analizar la contribución de los proteoglucanos (PG) en la incorporación de LDLag en CML, en fibroblastos de embrión de ratón *wild type* (línea celular MEF) y en fibroblastos de embrión de ratón deficientes en LRP (línea celular PEA13).

**Métodos y resultados.** Se aislaron los PG del medio, de la fracción celular y de la matriz extracelular (ECM) por marcaje con [ $^{35}$ S]-Na $_2$ SO $_4$  y se caracterizaron mediante digestión selectiva con heparinasa I y III (4 U/ml cada una) y condroitinasa ABC (2 U/ml). Para

analizar la contribución de los PG y LRP en la internalización de LDLag, células con y sin expresión de LRP, tratadas o no con polisacaridasas se incubaron con LDLag (25, 50 y 100  $\mu$ g/ml) durante 18 h. En CML humanas, LDLag no induce el acúmulo de ésteres de colesterol (EC) en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido para LRP, y la eliminación de heparán sulfato en los PG provoca una reducción de la acumulación de EC. En fibroblastos de ratón, la línea celular PEA13 comparada con la línea MEF presenta una menor pero todavía considerable acumulación de EC, y la eliminación de heparán sulfato inhibe completamente la acumulación de EC.

**Conclusiones.** En la línea MEF, los PG de tipo heparán sulfato pueden actuar como receptores que unen e internalizan LDLag en ausencia de LRP, en CML humanas, aunque los PG de tipo heparán sulfato facilitan la unión de LDLag a las células. La LRP es esencial para la internalización de LDLag.

#### COMENTARIO

Por sus características, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son retenidas en el interior de la íntima arterial donde se modifican por procesos de oxidación, glucosilación y agregación, entre otros, por lo que adquieren una mayor carga negativa y pasan a ser partículas biológicamente activas y con actividad aterogénica. Es en el espacio pericelular entre las células endoteliales y musculares lisas de la íntima donde se encuentran los proteoglucanos (PG), uno de los principales componentes de la membrana y de la matriz extracelular (MEC). Existen 3 tipos de PG, según el tipo de cadenas de glúcidos que se unen a su proteína núcleo: dermatán, heparán y condroitín sulfato.

Los PG de condroitín sulfato (CSPG) contribuyen a la retención de lipoproteínas. Concretamente, el versicano induce alteraciones en las partículas de LDL que llevan a la formación de agregados de LDL (LDLag)<sup>1</sup>. En contraposición, los PG de tipo heparán sulfato (HSPG) pueden actuar como receptores para lipoproteínas o facilitando la incorporación de ligandos al receptor LRP (LDL related protein)<sup>2</sup>. Asimismo, son capaces de internalizar lipoproteínas unidas y mediar su catabolismo, aunque su velocidad de internalización sea mucho menor que la mediada por los miembros de la familia del receptor LDL<sup>3</sup>. Recientemente, se ha descrito que la formación de complejos LRP-PG regula la disponibilidad de HSPG en la membrana celular<sup>4</sup>.

En la lesión aterosclerótica los ésteres de colesterol (EC) intracelulares proceden principalmente de LDL modificadas, de ahí la importancia de estudiar qué sucede con la internalización de LDLag y qué elementos intervienen. Este estudio analiza alguno de estos aspectos. Los autores han demostrado previamente que la proteína LRP es la responsable de la internalización de LDLag en células musculares lisas (CML) de la pared arterial<sup>5</sup>. En el presente trabajo los autores indican que existe una diferencia inicial significativa en la composición de los PG en

tre las líneas celulares CLM y MEF, especialmente en la fracción celular y de la MEC; el porcentaje de HSPG es mayor en las células MEF y, por el contrario, el porcentaje de CSPG es mayor en las CML, algo que puede ser muy trascendente debido a las diferentes funciones conocidas de CSPG y HSPG. Los resultados del estudio indican que sólo la eliminación de heparán sulfato de los PG tiene consecuencias sobre la internalización de LDLag, lo que concuerda con las funciones antes descritas para los HSPG, y se ha demostrado, tal como indican los autores, la especificidad de los HSPG en la internalización de LDLag. Además, el estudio muestra las diferencias de función entre los HSPG de CML y MEF. Mientras que en CML los HSPG sólo facilitarían el proceso de internalización de LDLag por parte de la proteína LRP, en células MEF los HSPG tienen un papel adicional en la internalización de LDLag al de la proteína LRP. Estas diferencias pueden deberse a la gran cantidad de HSPG asociados a las células MEF, en comparación con los asociados a las CML, y a su diferente composición. En las células MEF los principales HSPG son los sindecanos, asociados a la fracción celular, y que se han descrito como muy eficientes en procesos de internalización. Por el contrario, en CML el principal HSPG es perlecano, asociado a la fracción celular y de matriz, y poco eficiente en procesos de internalización. Asimismo, los autores señalan que la distribución de la proteína LRP es diferente entre estos tipos celulares, mucho menor en fibroblastos, comparada con CML de la pared arterial. Por último, los autores demuestran que un porcentaje de aproximadamente un 25% de la acumulación de EC en ambos tipos celulares puede ser debido a un mecanismo de cooperación entre LRP y HSPG.

En resumen, los resultados descritos en el presente trabajo junto con otros datos bibliográficos indican la complejidad del sistema de internalización de lipoproteínas en la que están implicados la proteína LRP y los HSPG. Este proceso está íntimamente relacionado con la aterogenia, fenómeno al que estaría ligada gran parte de la importancia que tiene el presente trabajo.

**M. Reina**

#### Bibliografía

1. Llorente-Cortes V, Otero-Vinas M, Hurt-Camejo E, Martínez-González J, Badimon L. Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL receptor-related protein and LDL receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:387-93.
2. Mahley RW, Ji ZS, Brecht WJ, Miranda RD, He D. Role of heparan sulfate proteoglycans and the LDL receptor-related protein in remnant lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1994;737:39-52.
3. Fuki IV, Iozzo RV, Williams KJ. Perlecan heparan sulfate proteoglycan: a novel receptor that mediates a distinct pathway for ligand catabolism. *J Biol Chem* 2000;275:25742-50.
4. Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. *J Biol Chem* 2003;278:15758-64.
5. Llorente-Cortes V, Martínez-González J, Badimon L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1572-9.

## ***Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy***

*Un polimorfismo en el promotor apo A-I influye en las concentraciones basales de cHDL y su respuesta al tratamiento con pravastatina*

**C. Lahoz, R. Peña, J.M. Mostaza, J. Jiménez, E. Subirats, X. Pintó, M. Taboada, A. López-Pastor y RAP Study Group.**

***Atherosclerosis* 2003;168:289-95.**

Las estatinas disminuyen la morbimortalidad cardiovascular reduciendo, fundamentalmente, las concentraciones del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, además, aumentando las concentraciones del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Es conocido que factores genéticos y ambientales regulan la respuesta del cLDL a las estatinas, pero el efecto de estos fármacos sobre el cHDL es menos conocido. El presente trabajo ha evaluado la respuesta de los lípidos y las lipoproteínas a un tratamiento con 20 mg/día de pravastatina durante 16 semanas con relación al polimorfismo G/A del promotor del gen de la apolipoproteína (Apo) A-I en 397 sujetos hipercolesterolémicos controlados ambulatoriamente. En la población estudiada, el 61,7% de los sujetos eran homocigotos para el alelo G y el 36%, heterocigotos para esta mutación. Los portadores del alelo A presentaron un cHDL un 6,5% superior a los homocigotos del alelo G ( $p = 0,021$  en análisis univariado;  $p = 0,009$  en análisis multivariado). No obstante, al segregar por sexo y tabaquismo, el efecto sólo fue significativo en los varones no fumadores. Los portadores del alelo A no aumentaron significativamente las concentraciones de cHDL después del tratamiento ( $-0,3\%$ , intervalo de confianza [IC] del 95%,  $-3,3$  a  $2,7\%$ ) mientras que los homocigotos del alelo G presentaron un aumento del 4,9% (IC del 95%,  $2,5$ - $7,3\%$ ). Las diferencias en la respuesta de ambos grupos fueron significativas antes ( $p = 0,008$ ) y después de ajustar por variables como la edad y las concentraciones basales de cHDL ( $p = 0,046$ ). Se concluye que el polimorfismo G/A del la región promotora del gen de la Apo A-I no tan sólo afecta a la concentración basal de cHDL, sino también a su respuesta al tratamiento con pravastatina.

#### COMENTARIO

*Las enfermedades complejas se caracterizan por su poligenia y por una marcada influencia de los factores ambientales. Identificar, por tanto, posiciones polimórficas asociadas a las alteraciones fenotípicas características de la enfermedad puede resultar de una gran utilidad clínica. La determinación del genotipo del paciente para genes implicados, y por tanto la presencia o ausencia de dichos poli-*