



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

El receptor LRP1 media la captación y acumulación del colesterol esterificado de las VLDL inducido por la hipoxia en cardiomiocitos

Roi Cal, José Castellano, Elena Revuelta-López, Rosa Aledo, Montse Barriga, Jordi Farré, Gemma Vilahur, Laura Nasarre, Leif Hove-Madsen, Lina Badimon, Vicenta Llorente-Cortés. *Cardiovasc Res.* 2012;94:469-79.

Objetivos: El miocardio acumula lípidos intracelulares bajo condiciones de isquemia, y la deposición de grasa en el miocardio está estrechamente asociada con la disfunción cardíaca. El objetivo fue analizar el efecto de la hipoxia sobre la expresión del receptor *low-density lipoprotein receptor-related protein 1* (LRP1) en miocitos ventriculares de rata neonatal (NRVM) y células cardíacas HL-1 y los mecanismos moleculares implicados en este efecto, así como determinar el papel de LRP1 en la captación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por los cardiomiocitos hipóxicos y estudiar el efecto de la hipoxia sobre la expresión del receptor de lipoproteínas y el perfil lipídico de miocardio en un modelo porcino experimental de infarto agudo de miocardio in vivo.

Métodos y resultados: Los resultados de la cromatografía en capa fina después de la extracción de lípidos demostraron que la exposición a VLDL resultó en una acumulación de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG) de una manera dependiente de la dosis y que las condiciones de hipoxia aumentaron sustancialmente la acumulación intracelular de lípidos derivados de VLDL en las células HL-1. La deficiencia de LRP1 inducida mediante el uso de lentivirus que expresaban ARN de interferencia específicos previno la internalización de EC de VLDL inducida por la hipoxia en las células HL-1 y NRVM. La sobreexpresión de LRP1 mediada por lipopolisacáridos (LPS) aumentó la acumulación de EC de VLDL en las células NRVM. Además, mediante el uso de VLDL marcadas radiactivamente con ^3H -EC y ^{14}C -TG, encontramos que la deficiencia de LRP1 prevenía la captación de ^3H -EC de VLDL inducida por la hipoxia. Por último, en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio in vivo, las

áreas isquémicas mostraron aumentos de LRP1 y acumulación intramiocárdica de EC.

Conclusión: Nuestros resultados demuestran que la hipoxia aumenta la expresión de LRP1 a través de HIF-1 α y que la sobreexpresión de LRP1 media la captación y la acumulación del CE de las VLDL inducido por la hipoxia en cardiomiocitos.

Comentario

Los datos experimentales indican que la hipoxia promueve la acumulación de lípidos en el corazón, y estas acumulaciones están asociadas con alteraciones en la función cardíaca¹.

Los resultados del presente estudio extienden significativamente los hallazgos previos del grupo de la Dra. Llorente-Cortés sobre el papel de la hipoxia en la expresión de LRP1 y la acumulación de colesterol en células musculares lisas vasculares humanas². En este estudio, los autores demuestran la importancia de LRP1 en la acumulación intracelular de colesterol esterificado derivado de VLDL e inducido por la hipoxia en varios tipos de cardiomiocitos murinos y como este proceso está regulado por el factor de transcripción HIF-1 α . Por otro lado, los cambios en LRP1 y el contenido intracelular de colesterol se han reproducido en el miocardio isquémico de un modelo porcino con infarto agudo de miocardio. En este modelo porcino, los cambios en LRP1 se combinan con un aumento en la concentración del receptor de VLDL (VLDLR) y de los triglicéridos del miocardio. La importancia del VLDLR en la acumulación de triglicéridos en cardiomiocitos expuestos a situaciones de hipoxia también se ha demostrado recientemente³. En este último estudio, los ratones knockout del VLDLR presentaron una mejora en la tasa de supervivencia y una reducción en el área de infarto tras la inducción de un infarto de miocardio.

En conjunto, los resultados de ambos estudios indican que LRP1 y VLDLR pueden ser potenciales dianas terapéuticas para prevenir las acumulaciones de lípidos y las alteraciones funcionales del miocardio en situaciones de isquemia.

Bibliografía

1. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:311–9.
2. Castellano J, Aledo R, Sendra J, Costales P, Badimon L, Llorente-Cortés V. La hipoxia estimula la expresión del receptor LRP1 a través del factor de transcripción HIF-1 α en células

- musculares lisas de pared vascular humana. *Clin Invest Arterioscler.* 2012;24:115–30.
3. Perman JC, Boström P, Lindborn M, Lidberg U, Stahlman M, Hägg D, et al. The VLDL receptor promotes lipotoxicity and increases mortality in mice following an acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2011;121:2625–40.

Joan Carles Escolà Gil
*IIB Sant Pau, Grupo Bases Metabólicas del Riesgo
Cardiovascular, Barcelona, España*
Correo electrónico: jescola@Santpau.Cat
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.09.007>

Análisis de proteómica y de expresión génica de mitocondrias de ratones deficientes en apoE tratados con escualeno identifican cambios en la deshidrogenasa específica de acil-CoA de cadena corta asociados con mejora de hígado graso

Adela Ramírez-Torres, Silvia Barceló-Batlloir, Erika Fernández-Vizarra, María A. Navarro, Carmen Arnal, Natalia Guillén, Sergio Acín, Jesús Osada. *Journal of Proteomics.* 2012;75:2563-75.

El escualeno, un hidrato de carbono involucrado en la biosíntesis de colesterol, es un componente abundante en el aceite de oliva virgen. Estudios previos muestran que su administración disminuyó la arteriosclerosis y la esteatosis en ratones deficientes en apoE machos. Para estudiar el efecto del escualeno sobre las proteínas mitocondriales en hígado graso, se administró una dosis de 1 g/kg/día de este isoprenoide a esos ratones. Después de 10 semanas, la grasa hepática se evaluó y los extractos proteicos de fracciones enriquecidas en mitocondriales de ratones control y tratados con escualeno se analizaron mediante 2D-DIGE. Las manchas que exhibieron diferencias significativas fueron identificadas mediante análisis MS. La administración de escualeno modificó la expresión de 18 proteínas involucradas en diferentes procesos metabólicos, 12 asociadas con el contenido hepático de grasa. Se obtuvo un aumento y disminución significativos en los transcritos de la metionina adenosiltransferasa I alfa (Mat1a) y la deshidrogenasa específica de acil-CoA de cadena corta (Acads), respectivamente, consistentes con sus cambios proteicos. Estos ARNm fueron también estudiados en ratones control que recibieron escualeno, donde la Mat1a se encontró aumentada y la Acads disminuida. Sin embargo, el ARNm de Acads estuvo significativamente aumentado en ausencia de apoE. Estos resultados sugieren que la acción del escualeno puede ser ejecutada mediante una regulación compleja de la expresión de proteínas mitocondriales, incluyendo cambios en los niveles de Mat1a y Acads. En definitiva, Mat1a es una diana de la administración de escualeno, mientras que Acads refleja propiedades antiesteatóticas del escualeno.

Comentario

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) se ha convertido en una enfermedad hepática crónica muy común en países occidentales. Aunque la mayoría de los pacientes afectados desarrollan una esteatosis hepática asintomática, en unos pocos casos la grasa acumulada puede dar lugar a complicaciones más avanzadas tales como esteatohepatitis severa, cirrosis y carcinoma hepatocelular, resultando, en sus formas más severas, en un fallo hepático. Entre sus posibles causas se sugiere que la ingesta excesiva de energía contribuiría de forma significativa en el desarrollo de NAFLD. Actualmente no existe ningún tratamiento médico que pueda revertir esta enfermedad o que reduzca la acumulación de grasa en el hígado. Aun así, entre las recomendaciones más importantes para las personas con esteatosis hepática están el perder peso si tienen sobrepeso o son obesos, aumentar su actividad física, adoptar una dieta equilibrada y evitar el consumo de alcohol y medicaciones innecesarias¹.

Dada la relevancia de la esteatosis hepática, resulta crítico ahondar en sus mecanismos para encontrar terapias potenciales dirigidas a sus estadios más iniciales, siendo una de las estrategias utilizadas la de incorporar alimentos funcionales en la dieta para prevenir o remitir la esteatosis hepática. El aceite de oliva mejora el hígado graso disminuyendo la acumulación de triglicéridos hepáticos y su respuesta posprandial². Aunque inicialmente dicho efecto fue principalmente atribuido a su contenido en ácidos grasos monoinsaturados, en estudios posteriores se mostró que la administración de diferentes aceites de oliva virgen resultó en cambios proteómicos y en el grado de esteatosis hepática, lo que sugería la participación de otros componentes activos del aceite de oliva diferentes al ácido oleico, siendo el escualeno uno de ellos³.

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Osada ya demostró en un estudio previo que el efecto de la administración de escualeno causa una disminución del contenido de grasa hepática en ratones knockout de apoE que desarrollan espontáneamente esteatosis hepática⁴. En el presente estudio se investigó directamente si la administración de escualeno modifica el proteoma mitocondrial hepático asociado a esteatosis hepática. La administración de escualeno modificó de forma significativa la expresión de hasta 18 proteínas involucradas en diferentes procesos metabólicos. Dos de ellas, la Mat1a y la Acads, mostraron también cambios consistentes en sus niveles de ARNm y se correlacionaron con la progresión de esteatosis hepática.