

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-Batllori, 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 innecesarias<sup>1</sup>.

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 posprandial<sup>2</sup>. 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 ellos<sup>3</sup>.

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 graso hepático en ratones knockout de apoE que desarrollan espontáneamente esteatosis hepática<sup>4</sup>. 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.

La Mat1a cataliza la formación de S-adenosilmetionina, el principal donador biológico de grupos metilo in vivo. Su deficiencia ha sido asociada a NAFLD y a carcinoma hepatocelular en modelos animales. Se ha descrito que se requiere para el empaquetamiento de VLDL, por lo que su aumento en el hígado podría prevenir la acumulación de triglicéridos mediante la inducción del flujo de VLDL a plasma. La Acads pertenece a una familia de acil-CoA deshidrogenasas que catalizan el primer paso en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y podría tener un papel importante en su catabolismo.

En resumen, la NAFLD es una entidad patológica muy extendida en nuestra sociedad. Debido a la dificultad que entraña investigar la esteatosis hepática y el efecto de tratamientos dirigidos a mejorarla en sujetos humanos, los autores emplean un modelo animal de esta enfermedad para estudiar los efectos del escualeno en la mejora del hígado esteatótico. La aproximación proteómica permitió identificar nuevos marcadores proteicos que se correlacionaron directamente a la mejora de la esteatosis tras la administración de escualeno.

## Bibliografía

1. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112:401–9.
2. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* 2007;12:331–42.
3. Arbones-Mainar JM, Ross K, Rucklidge GJ, Reid M, Duncan G, Arthur JR, et al. Extra virgin olive oils increase hepatic fat accumulation and hepatic antioxidant protein levels in APOE<sup>-/-</sup> mice. *J Proteome Res.* 2007;6:4041–54.
4. Guillen N, Acin S, Navarro MA, Perona JS, Arbones-Mainar JM, Arnal C, et al. Squalene in a sex-dependent manner modulates atherosclerotic lesion which correlates with hepatic fat content in apoE-knockout male mice. *Atherosclerosis.* 2008;197:72–83.

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.2012.09.008>

## Efecto de la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sobre el tamaño de las lipoproteínas de baja densidad, las lipoproteínas de baja densidad electronegativas y la distribución de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas

Jose LuíS Sánchez-Quesada, Irene Vinagre, Elena de Juan-Franco, Juan Sánchez-Hernández, Francisco Blanco-Vaca, Jordi Ordóñez-Llanos, Antonio Pérez. *Am J Cardiol.* 2012;110:67–71.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de una terapia hipoglucémica intensificada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sobre la distribución de fosfolipasa A2 entre lipoproteínas de alta (HDL) y de baja densidad (LDL) y su relación con el perfil lipídico y otras propiedades cuantitativas de LDL. Se reclutaron 42 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sobre la base de un pobre control glucémico y unos niveles de colesterol plasmático de colesterol LDL normales o cercanos a los normales. El consejo sobre estilo de vida y la terapia farmacológica hipoglucémica fueron intensificados para mejorar el control glucémico pero sin modificar la terapia hipolipemiente. A los  $4 \pm 2$  meses, la hemoglobina glucosilada disminuyó alrededor de un 2%, y el único efecto significativo sobre el perfil lipídico fue una disminución en la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados y de apolipoproteína B. El tamaño de LDL aumentó y la proporción de LDL electronegativa disminuyó de forma significativa. En paralelo, la actividad total de

fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2) disminuyó significativamente, promoviendo una redistribución de actividad Lp-PLA2 al aumentar su proporción en lipoproteínas HDL. La mejora en el control glucémico condujo a cambios más marcados en la actividad y la distribución de Lp-PLA2 en pacientes con diabetes quienes, a su vez, no habían recibido terapia hipolipemiente. En conclusión, la optimización del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 promueve cambios ateroprotectores, incluyendo tamaño de LDL más grandes, disminución de LDL electronegativas y una proporción de actividad PLA2 aumentada en HDL.

## Comentario

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan una dislipidemia aterogénica caracterizada por hipertrigliceridemia, concentraciones disminuidas de HDL y aumento en la concentración de apoB. Además, las LDL de los sujetos afectados son más pequeñas y densas, y tanto su grado de modificación por lipoperoxidación como su carga eléctrica negativa son mayores en comparación con las de los sujetos normoglucémicos. Uno de los factores involucrados en este tipo de alteraciones es la Lp-PLA2. La Lp-PLA2 se encuentra asociada a riesgo cardiovascular aumentado en la población general y en diabéticos y se le ha atribuido un papel aterogénico cuando circula unida a LDL y antiaterogénica cuando circula asociada a HDL<sup>1</sup>. La Lp-PLA2 presenta una distribución anormal en situaciones en las que la concentración de HDL se encuentra disminuida, como ocurre en sujetos afectados de hiperlipidemia familiar combinada o diabetes.

Existen datos previos que indican que el control glucémico mejora el perfil dislipidémico aterogénico en diabéticos<sup>2</sup>. En el presente trabajo se evalúa el efecto de la mejora del control glucémico sobre la concentración y la