

Marcadores bioquímicos de las dislipemias

A. Gil

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 1-3)

Los trastornos que afectan la estructura, composición o metabolismo de las lipoproteínas reciben el nombre de dislipemias o dislipidemias y se suelen agrupar en hiperlipoproteinemias, hipolipoproteinemias y aparición de lipoproteínas anómalas. Las hiperlipoproteinemias (HLP) son las más frecuentes y se clasifican según criterios analíticos aceptados por la OMS en seis tipos. En la hipertrigliceridemia o HLP tipo I, existen quilomicrones en ayunas. En la HPL tipo IIa existe hipercolesterolemia con aumento concomitante de las LDL; en la HPL tipo IIb, o hiperlipidemia combinada, aumentan tanto las LDL como las VLDL; en la HPL tipo III o disbetalipoproteinemia aparecen VLDL remanentes; en la HPL tipo IV o hipertrigliceridemia endógena aumentan las VLDL y en la HPL tipo V o hiperlipidemia mixta aumentan las VLDL y aparecen también quilomicrones.

La clasificación anterior es válida a efectos de tratamiento, pero cada uno de los tipos de HPL comprende varias enfermedades de etiología diferente, tanto primarias como secundarias. Así, parece preferible en la actualidad clasificar las HPL en función de las alteraciones moleculares asociadas con la biosíntesis, secreción y metabolismo de las lipoproteínas. Dentro de las HPL primarias de origen genético existen un número de alteraciones que afectan a las lipoproteínas que contienen apo B y otras que afectan a las lipoproteínas que contienen apo A; además existen dislipemias secundarias a otras enfermedades, fármacos o hábitos de vida, especialmente el tipo de alimentación.

ABETALIPOPROTEINEMIA

Se caracteriza por la ausencia casi total de VLDL y LDL en el plasma con ausencia de quilomicrones en el período posprandial. Sin embargo, en el intestino y en el hígado se encuentran cantidades importantes de apo B-48 y apo B-100, respectivamente. Durante la síntesis de estas apoproteínas, en el proceso de translocación y posteriormente durante el ensamblaje de la partícula lipoproteica se necesita una proteína denominada proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP) que presenta actividad disulfuro isomerasa. Varias mutaciones en el gen de la

MTP son causantes de la aparición de esta enfermedad, aunque en otros pacientes es posible que las alteraciones en el ensamblaje y secreción tanto de quilomicrones como de VLDL se deba a alteraciones diversas en el proceso de maduración y biosíntesis de las lipoproteínas en su paso desde el retículo endoplásmico hasta el Golgi y posterior secreción.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

Abetalipoproteinemia

Hipobetalipoproteinemia con retención selectiva de quilomicrones como en la abetalipoproteinemia, no aparecen quilomicrones; sin embargo, se encuentran proteínas plasmáticas que contienen apo B-100 aunque en concentraciones bajas. En este caso, la MTP es normal y existen defectos en la glucosilación de la apo B-48 en los enterocitos.

Hipobetalipoproteinemias de tipo familiar

La producción de apoproteínas B está alterada, existiendo numerosas variantes debido a que el gen de la apo B-100 es muy largo (43 kb) y contiene 29 exones susceptibles de mutación lo cual origina proteínas truncadas (apo B-27, apo B-49.6, apo B75, etc.). Cuando las proteínas son muy cortas no aparecen en el plasma ni quilomicrones ni VLDL, pero cuando las proteínas son suficientemente largas, o bien se origina una abetalipoproteinemia normotriglicéridémica (apo B-49.6), o bien la unión de las VLDL a receptores LDL da lugar a un descenso de estas lipoproteínas en el plasma. A veces se produce una apo B-100 completa, pero las mutaciones puntuales (p. ej., Arg por Gln en el codón 3500) afectan al dominio de reconocimiento de las LDL por el receptor y entonces se produce una hipercolesterolemia derivada del aumento de las LDL plasmáticas.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

Entre las enfermedades genéticas la enfermedad más frecuente es la *hiperlipidemia familiar combinada* que se caracteriza por una elevación de VLDL, LDL debido a altera-

ciones del receptor de la proteína estimulante de los ácidos grasos (ASP), una proteína que facilita la entrada de los ácidos grasos liberados por la lipoproteinlipasa (LPL) a los adipocitos, o bien a alteraciones en la propia LPL que conducen en unos casos al aumento de ácidos grasos plasmáticos y en otros a la metabolización lenta de las VLDL. Una característica de esta enfermedad es que las VLDL y LDL son de pequeño tamaño y la relación entre apo B-110 y el contenido lipídico de las partículas es elevado.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Dentro de las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B se encuentran la *quilomicronemia*, por déficit de LPL o de Apo C-II, la *hipertrigliceridemia endógena* causada en algunos casos por una hiperproducción de Apo CIII ya que es inhibidora de la LPL y de la lipasa hepática, lo que conduce a la aparición de VLDL poco densas y de gran tamaño y las *hipertrigliceridemias de tipo mixto* de causa heterogénea como el déficit de LPL o síntesis elevada de VLDL o apo B-100 y en las que coexisten causas secundarias como la diabetes y el alcoholismo crónico. Asimismo, dentro de esta categoría se considera la *hipercolesterolemia familiar* caracterizada por las elevadas concentraciones de LDL en plasma debido a numerosos defectos genéticos que afectan a la estructura del receptor E/B-100 de las LDL en los tejidos periféricos. El gen del receptor tiene 18 exones y parece que el mantenimiento de la estructura del exón 15 es especialmente importante para su función. Actualmente se conocen al menos cinco tipos distintos de hipercolesterolemia familiar en función de las alteraciones producidas en el gen de dicho receptor, en las alteraciones postraduccionales de la proteína en su viaje desde el retículo endoplásmico hasta su integración en la membrana, o fallos en el reciclaje de los receptores. En la *disbetalipoproteinemia* se acumulan partículas con densidad de VLDL pero movilidad electroforética de LDL, debido a una alteración en la apo E. Existen tres alelos para este gen (E-2, E-3 y E-4) y el fenotipo E2-/2 es el más asociado a la disbetalipoproteinemia.

La lipoproteína (a) es una partícula de LDL a la que se le une la apoproteína (a), una glucoproteína muy parecida al plasminógeno cuyo grado de expresión en el hígado está determinado genéticamente. En los sujetos con una expresión elevada la competencia con el plasminógeno determina la inhibición de la fibrinólisis y la aparición de trombosis.

ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA DE LAS HDL

Las alteraciones de la estructura de las HDL se deben en gran medida a déficit en la producción de apoproteína A-I, producción de apoproteínas A-I anormales o a déficit de apoproteína A-II. Como los genes de la apo A-I, apo C-III y apo A-IV están muy cercanos, a veces las deleciones genéticas afectan a los tres genes produciéndose un déficit de

estas tres proteínas. Por otra parte, las alteraciones del metabolismo de las HDL se deben fundamentalmente a alteraciones de las enzimas LPL, lipasa hepática, lecitín colesteroil aciltransferasa (LCAT) y proteína de transferencia del colesterol (CETP). Los déficit de LPL y de LCAT se traducen en disminución plasmática de las HDL mientras que los déficit de lipasa hepática y de CETP se traducen en aumentos de los niveles de HDL.

OTRAS DISLIPEMIAS

Las dislipidemias secundarias a la diabetes a enfermedades renales, enfermedades hepáticas y enfermedades tiroideas son conocidas desde hace tiempo. Asimismo, determinados hábitos de vida caracterizados por escaso ejercicio, hábito de fumar y consumo elevado de energía y de grasas saturadas, conducen a la aparición de dislipidemias. Sin embargo, aún se desconocen muchos de los mecanismos moleculares de generación de daño vascular asociado. Las LDL son fácilmente oxidables en presencia de metales como el Fe y después de ser captadas por los macrófagos son en parte degradadas; posteriormente los macrófagos se transforman en células espumosas con un contenido elevado de lípidos siendo la base de la formación de las estrías grasas. Tanto el endotelio de los capilares como las propias células espumosas producen citocinas proinflamatorias que dan lugar a transformación de las células del músculo liso en células de tipo fibroblasto, conduciendo conjuntamente con la agregación de las plaquetas a la formación de placas de aterosclerosis.

La determinación cuantitativa clásica de fracciones lipídicas en plasma, conjuntamente con la determinación de las fracciones lipoproteicas y de cada una de las apoproteínas son marcadores importantes de valor diagnóstico. Además, la determinación del tamaño de las lipoproteínas y de la relación de lípidos/apoproteínas, así como de la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas, debe contribuir a un diagnóstico más sensible de algunas dislipidemias. Por otra parte, la utilización de técnicas moleculares que incluyen el aislamiento de DNA, la determinación de polimorfismos genéticos, la secuenciación de segmentos genéticos de apoproteínas amplificadas por PCR y la valoración de las alteraciones en los procesos postraduccionales debe contribuir en el futuro a la clarificación y tratamiento de las dislipidemias. Finalmente, la determinación de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL y de otras fracciones lipoproteicas, así como su captación por líneas celulares de macrófagos humanos y la determinación de citocinas específicas representan nuevas herramientas para la valoración de las dislipidemias de origen secundario.

BIBLIOGRAFÍA

Gil A, Suárez A, Ramírez-Tortosa MC. Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on tissue lipoprotein composition and susceptibility to peroxidation. En: Pandlari SG, ed. Recent rese-

- arch developments in lipid research, transworld research. Network: Trivandrum, 1998; Vol. 2: Part II; 333-369.
- Marenah CB. Lipid metabolism, hyper- and hypolipdaemias and atherosclerosis. En: Marshall WJ, Bangert SK, eds. Cínical Biochemistry. Metabolic and clinical aspects. New York: Churchill Livingstone, 1995; 621-640.
- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. New Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- Sánchez de Medina F. Enfermedades del metabolismo de los lípidos. En: González de Buitrago JM, Medina JM. Patología Molecular. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana, 83-108.
- Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic Basis of Inherited Diseases, 7th ed. New York: Mc-Graw Hill, 1995.