

Patología molecular de las HDL

HDL Molecular Patholgy

SÁNCHEZ DE MEDINA, F.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja. Universidad de Granada. 18071 Granada. España

RESUMEN

Aunque existe una considerable evidencia epidemiológica sobre el carácter ateroprotector de las HDL, se conocen muy pocas alteraciones genéticas que expliquen los bajos niveles plasmáticos de las HDL que suponen riesgo ateroesclerótico. Se sabe, no obstante, que algunas de estas alteraciones afectan a la estructura de las HDL: deficiencia de apoA-I, producción de apoA-I anormales y deficiencia de apoA-II. Otras alteraciones genéticas afectan al metabolismo de las HDL. Las deficiencias de la lipasa hepática o de la CETP originan aumentos de las HDL mientras que las deficiencias de la lipoproteína lipasa o la LCAT se traducen en un descenso. También disminuyen los niveles de HDL en la enfermedad de Tangier ya que estas lipoproteínas se captan y se degradan de forma excesiva por los macrófagos. PALABRAS CLAVE: HDL, transporte inverso del colesterol, alteraciones genéticas de las HDL

ABSTRACT

Although there is considerable epidemiological evidence on the atheroprotective function of HDL, relatively little is known about the genetic disorders causing low HDL plasmatic levels linked with atherosclerotic risk. Nevertheless, it seems clear that some of these disorders affect HDL structure: apoA-I deficiency, apoA-I structural anomalies and apoA-II deficiency. Other genetic disorders affect HDL metabolism. Hepatic lipase and CETP deficiencies produce HDL increase whereas lipoprotein lipase and LCAT deficiencies cause HDL reductions. Tangier disease is also characterized by a severe lowering of HDL due to their excessive uptake and degradation by macrophages.

KEY WORDS: HDL, reverse cholesterol transport, HDL genetic disorders.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se dispone de suficientes evidencias epidemiológicas sobre el carácter protector de las HDL (“High density lipoproteins”: lipoproteínas de densidad alta) frente a la aterosclerosis, lo que ha llevado a su popularización como el “colesterol bueno”. Sin embargo, el metabolismo de las HDL no está todavía bien establecido, especialmente por lo que se refiere al “tráfico” intracelular del colesterol, y solo se conocen algunas de las alteraciones genéticas responsables de los bajos niveles plasmáticos de las HDL que suponen riesgo ateroesclerótico.

Las HDL se forman en el hígado y en el intestino. Su apoproteína característica es la apoA-

I aunque las HDL de origen hepático suelen llevar también apoA-II, apoC y apoE. Las partículas iniciales son pobres en lípidos y tienen una estructura discoidal (una pequeña bicapa fosfolipídica central rodeada de apoproteínas). La transformación de estas partículas discoidales en esféricas se realiza mediante la captación de colesterol y fosfolípidos y su conversión en colesterol esterificado.

El colesterol y los fosfolípidos pueden provenir de los quilomicrones y de las VLDL (“Very low density lipoproteins”: lipoproteínas de densidad muy baja) o de los tejidos. En el primer caso, el proceso es consecuencia de la pérdida

de triglicéridos en quilomicrones y VLDL por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL). Al disminuir de tamaño, “sobran” los componentes superficiales de estas partículas, que son transferidos entonces a las HDL y transformados en colesterol esterificado por la acción de la LCAT (lecitín colesterol acil transferasa) (figura 1).

La captación del colesterol tisular está peor conocida. Se cree que intervienen unas proteínas

que se encuentran en las invaginaciones de la membrana celular llamadas caveolinas y otras proteínas que transportan el colesterol desde el interior celular a la membrana denominadas CERP (“Cholesterol-efflux regulatory proteins”: proteínas que regulan el flujo del colesterol hacia el exterior celular). Estas últimas proteínas están codificadas por el gen ABC1 (“ATP-binding-cassette transporter”).

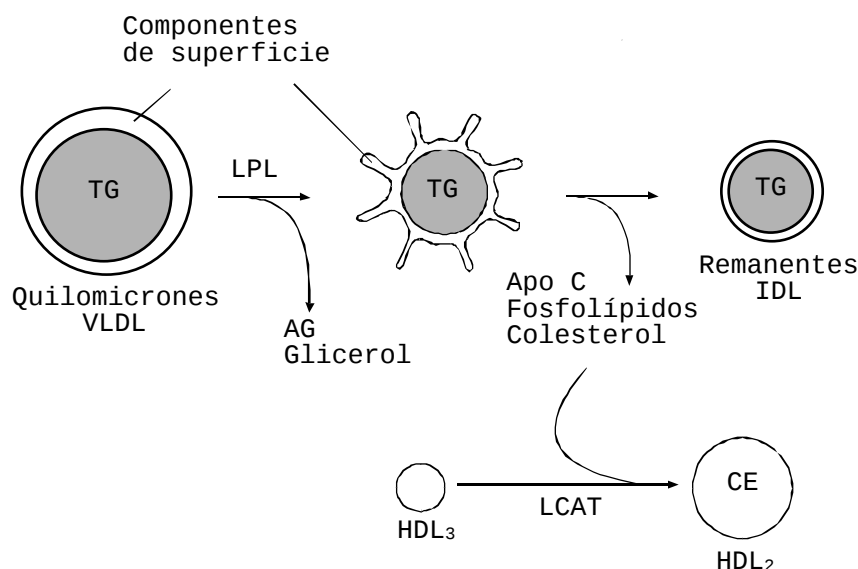


FIGURA 1.- Transformaciones de las HDL asociadas a la lipólisis.

La formación de colesterol esterificado a partir del colesterol superficial de las lipoproteínas o de los tejidos hace que las HDL nacientes discoidales se transformen en esféricas y que posteriormente aumenten de tamaño, pasando sucesivamente a HDL₃ y HDL₂. Por otra parte, existe una proteína, la CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), que realiza el intercambio de colesterol esterificado por triglicéridos de manera que las HDL se enriquecen progresivamente en triglicéridos mientras que otras lipoproteínas se enriquecen en colesterol esterificado. Las HDL₂ ricas en triglicéridos constituyen un buen sustrato para la lipasa hepática, que hidroliza dichos triglicéridos así como los fosfolípidos superficiales, favoreciendo la cesión de colesterol desde dicha superficie al interior de las células hepáticas, junto a glicerol, ácidos grasos y lisolecitina. De esta forma, las HDL₂ vuelven a originar HDL₃ o incluso se convierten en partículas pobres en lípidos y ricas en apoA-I (HDL nacientes). En la figura 2 se esquematizan

de forma muy simplificada los principales aspectos del metabolismo de las HDL.

La capacidad antiaterogénica de las HDL puede explicarse, al menos en gran parte, porque estas partículas facilitan el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (transporte “inverso” del colesterol). Como se ha considerado anteriormente, las HDL pueden captar colesterol de las membranas celulares e incorporarlo en su interior como colesterol esterificado. Las partículas más eficientes en la captación del colesterol tisular son las HDL nacientes, formadas casi exclusivamente por apoA-I (que se conocen también como pre-beta-HDL por su movilidad electroforética característica, al contrario que la movilidad de las HDL enriquecidas en lípidos que es de tipo alfa).

Una vez en las HDL, este colesterol puede acceder al hígado por varios mecanismos:

a) El colesterol esterificado se transfiere a otras lipoproteínas mediante la CETP, en intercambio con triglicéridos. De esta forma, el

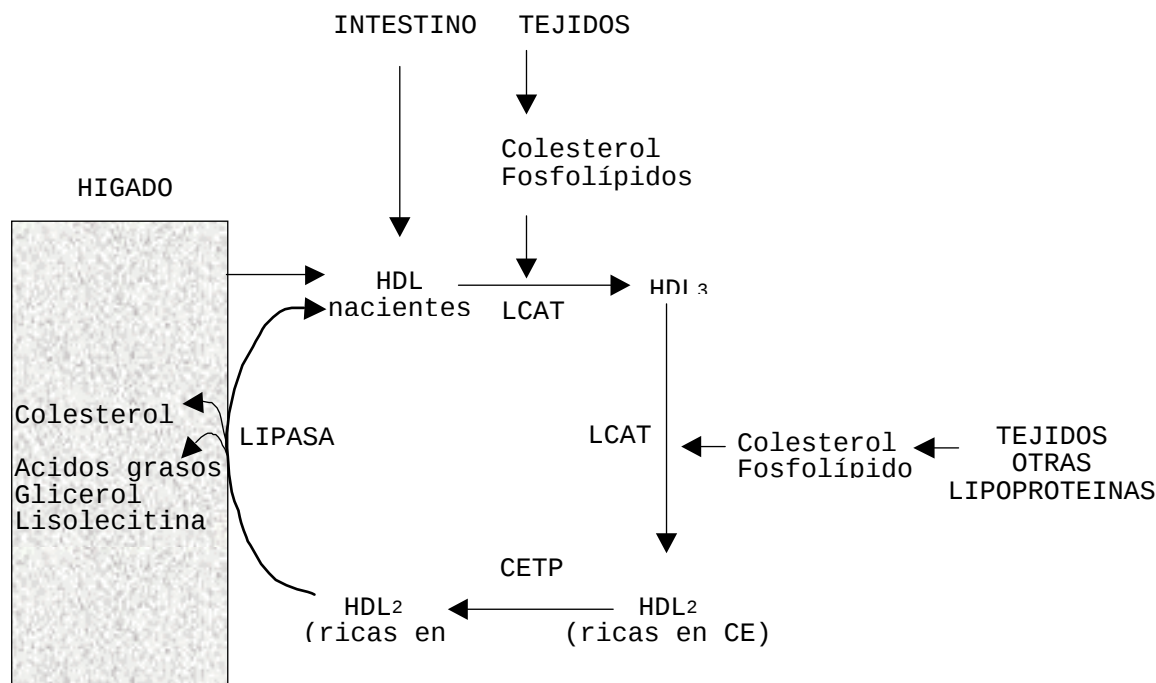


FIGURA 2.- Metabolismo de las HDL.

colesterol esterificado vuelve al hígado cuando se captan IDL ("Intermediate density lipoproteins": lipoproteínas de densidad intermedia) o LDL ("Low density lipoproteins": lipoproteínas de densidad baja).

b) El colesterol no esterificado superficial es transferido al hígado cuando la lipasa hepática actúa sobre las HDL₂ enriquecidas en triglicéridos.

c) Es posible que los ésteres de colesterol puedan ser captados por el hígado a través de los receptores SR-BI. Estos receptores se encuentran sobre todo en hígado y tejidos esteroidogénicos y fueron caracterizados inicialmente como receptores "scavenger" o basureros ("scavenger receptors" clase B, tipo I). Reconocen a la apoA-I, pero, a diferencia de otros receptores, no hay endocitosis de la partícula lipoproteica sino úni-

camente captación del colesterol esterificado que se utiliza para la síntesis de ácidos biliares (en el hígado) o los correspondientes esteroides hormonales (corteza adrenal, ovarios, etc.).

d) Algunas HDL se pueden enriquecer en apoE por la aportación de otras lipoproteínas y podrían ser captadas por los receptores específicos de esta apoproteína.

Existen otros mecanismos que pueden explicar el carácter antiaterogénico de las HDL, relacionados con la infiltración lipídica característica de la formación de los ateromas. En efecto, estas partículas son antioxidantes frente a las LDL, frenan el reclutamiento de los monocitos circulantes y su transformación en macrófagos dentro de la placa ateromatosa y favorecen la salida del colesterol acumulado en estas células.

ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA DE LAS HDL

Deficiencia de apoproteína A-I

La apoproteína A-I es la proteína mayoritaria de las HDL. Está codificada por un gen situado en el cromosoma 11, próximo a los genes que codifican a la apoC-III y a la apoA-IV, con la particularidad de que el gen que codifica a la

apoC-III está orientado en sentido contrario a los otros dos. La apoA-I está constituida por 243 aminoácidos. Se conocen varios tipos de mutaciones que originan deficiencias de apoA-I. Los pacientes afectados, la mayoría homocigóticos, presentan una concentración nula o muy pequeña de apoA-I y de HDL-colesterol. Es frecuente

Deficiencia de lipoproteína lipasa

La lipoproteína lipasa está codificada por un gen situado en el cromosoma 8, con 30 kb y 10 exones. Su expresión origina una proteína homodimérica que debe glicosilarse antes de su secreción al endotelio vascular. Se conocen ya muchas de las mutaciones que explican los distintos casos de deficiencia de LPL descritos en la literatura científica. Algunas de estas mutaciones originan proteínas truncadas o reordenadas que se encuentran en muy poca cantidad en el plasma. Más frecuente es la existencia de mutaciones puntuales que se traducen en la producción de enzima en cantidad normal pero que carece de funcionalidad. La deficiencia familiar de LPL se transmite de forma autosómica recesiva, siendo muy escasa su incidencia. Los pacientes homocigóticos (aproximadamente uno por cada millón de recién nacidos) padecen ya en la infancia dolores abdominales, pancreatitis, xantomas eruptivos, lipemia renal y disnea, síntomas clínicos relacionados con la hipertrigliceridemia. No hay, sin embargo, aumento de riesgo ateroesclerótico, a pesar de los bajos niveles plasmáticos de HDL

Deficiencia de apoC-II

El gen para la apoC-II se encuentra en el cromosoma 19. Tiene 3.3 kb y cuatro exones y origina una proteína de 73 aminoácidos. Se produce en hígado e intestino y funciona como cofactor de la LPL. Las distintas mutaciones estudiadas explican las alteraciones lipoproteicas del síndrome de deficiencia de apoC-II, que son semejantes, aunque menos intensas, que en el caso de la deficiencia de LPL.

Deficiencia de LCAT

Existen dos síndromes clínicos causados por esta alteración. La deficiencia absoluta de LCAT impide la esterificación del colesterol en todas las lipoproteínas. Sin embargo, en el síndrome denominado “enfermedad del ojo de pez”, no hay actividad esterificante del colesterol en las HDL (actividad alfa-LCAT) pero persiste en las lipoproteínas que contienen apoB (actividad beta-LCAT). En ambos desórdenes, que son recesivos y muy poco frecuentes, aumenta mucho en plasma la fracción de colesterol no esterificado. Mientras que en los individuos no afectados, esta

fracción es del 30%, la proporción sube al 40% en la enfermedad del ojo de pez y hasta un 70-90% en la deficiencia total de LCAT. Lógicamente, en este último caso, las alteraciones de las lipoproteínas son más evidentes y afectan a todos los tipos. Las HDL están muy disminuidas y, de acuerdo con la falta de colesterol esterificado, son semejantes a las partículas nacientes. En la enfermedad del ojo de pez, como consecuencia de la actividad LCAT residual sobre las LDL, estas últimas partículas están particularmente enriquecidas en colesterol esterificado.

Las consecuencias clínicas son importantes en los homocigóticos para la deficiencia total de LCAT. Además de la opacidad corneal, hay anemia y problemas renales. En la enfermedad del ojo de pez, el rasgo distintivo es precisamente la existencia del arco corneal pero no hay alteraciones hemáticas ni renales. En cambio, se han descrito problemas cardiovasculares.

Deficiencia de CETP

Esta deficiencia ha sido descrita exclusivamente en familias japonesas e incluye diversos tipos de mutaciones. En su conjunto, parece que afecta de forma importante a esa población, estimándose que el 1% es heterocigótico para dicha deficiencia. Como resultado de ella, aumentan mucho las HDL₂ muy ricas en colesterol esterificado, ya que no es intercambiado con los triglicéridos de otras lipoproteínas. De esta manera, los homocigóticos pueden llegar a tener entre 100 y 250 mg de colesterol ligado a las HDL

Las consecuencias de esta deficiencia sobre las enfermedades cardiovasculares no están bien definidas. Hay datos que indican una gran longevidad en individuos afectados, lo que ha llevado a plantear la conveniencia de conseguir la “anulación” de la CETP por medios farmacológicos. Sin embargo, recientemente se han encontrado otros casos en los que se registra una importante incidencia de accidentes cerebrovasculares y coronarios.

Deficiencia de lipasa hepática

Como se ha considerado anteriormente, la lipasa hepática tiene un papel fundamental en la captación del contenido lipídico de las HDL₂, partículas que llegan al hígado enriquecidas en triglicéridos, originando de nuevo partículas pe-

queñas semejantes a las HDL nacientes. Por eso, la deficiencia en esta enzima se traduce en aumento de las HDL₂ ricas en triglicéridos. Pero, además, la lipasa hepática desarrolla una función importante en el paso de IDL a LDL. No es extraño, por tanto, que en estos individuos aparezcan partículas semejantes a las beta-VLDL, como en la disbetalipoproteinemia. Consecuentemente, los pacientes con deficiencia en lipasa hepática muestran aumentos de colesterol y triglicéridos en plasma. El riesgo cardiovascular no está bien establecido.

Enfermedad de Tangier

Se trata de una enfermedad muy poco frecuente caracterizada en los individuos homocigóticos por la ausencia total o casi total de HDL en plasma y por la acumulación de colesterol esterificado en muchos tejidos, especialmente en las amígdalas y en el tejido nervioso. Aunque el contenido plasmático de apoA-I es muy bajo, no hay causas genéticas que indiquen problemas en su biosíntesis. De hecho, el mecanismo molecular de esta enfermedad sigue

siendo un misterio, aunque probablemente se deba a un consumo excesivo de las HDL por los macrófagos, lo que rompe el transporte inverso del colesterol para estas células. Este proceso implica la internalización de las HDL, captación del colesterol esterificado celular y secreción de nuevo al exterior. En la enfermedad de Tangier, los macrófagos parece que captan las HDL con gran eficacia y las internalizan normalmente pero las degradan en los lisosomas en vez de volver a secretarlas una vez enriquecidas con el colesterol celular. Por eso los macrófagos se cargan de colesterol y las HDL son muy escasas en plasma. Recientemente se han encontrado en algunos pacientes con esta enfermedad mutaciones en el gen ABC1, que codifica la proteína CERP. Como se ha considerado anteriormente, se trata de una proteína implicada en el transporte de colesterol desde el interior celular hasta las proteínas de membrana que lo ceden a las HDL. Los defectos en esta proteína podrían contribuir a explicar la patogenia de esta enfermedad.

A pesar de los bajos valores de HDL, no hay datos que indiquen mayor riesgo vascular en muchos de los pacientes afectados.

CONSIDERACIONES FINALES

Las alteraciones que se acaban de describir explican solo una mínima parte de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de las HDL que se encuentran en la población general. La mayor parte de dichas variaciones se debe, lógicamente, a combinaciones de causas genéticas y ambientales. Entre los factores ambientales son bien conocidos los efectos del ejercicio, el alcohol y la grasa saturada, que aumentan las HDL, mientras que el tabaco y los ácidos grasos poliinsaturados n-6 las disminuyen. Además, existen influencias hormonales muy importantes entre las que destaca el efecto positivo de los estrógenos.

Los factores genéticos que influyen en las concentraciones plasmáticas de las HDL en la población general no son conocidos, pero existen muchas posibilidades. Hay que tener en cuenta que el metabolismo de las HDL es muy complejo, que está determinado por diversas enzimas y

proteínas y que está estrechamente relacionado con el metabolismo de las otras lipoproteínas. Así, por ejemplo, una disminución de la LPL lleva a un aumento de las VLDL y a un descenso de las HDL. Esto no solo sucede en los desórdenes genéticos ya comentados de la LPL sino en otras condiciones mucho más frecuentes como la obesidad y la resistencia a la insulina, lo que implica a los genes que determinan, al menos en parte, estas circunstancias patológicas.

El descubrimiento reciente de mutaciones del gen ABC1 en individuos con deficiencia familiar de HDL no caracterizada ha abierto un nuevo camino en este campo, sugiriendo que muchos de los valores bajos de HDL en la población general se deban a polimorfismos sutiles de este gen, que se traduzcan en problemas para la salida del colesterol tisular y su transporte hacia el hígado por las HDL.

BIBLIOGRAFIA

- Barter PJ, Rye KA. (1996). Molecular mechanisms of reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*; 7: 82-87.
- Gura T. (1999). Gene linked to faulty cholesterol transport. *Science* ; 285: 814-815.
- Husten L. (1997). Receptor offers clues to how “good” cholesterol works. *Science* ; 278: 1228.
- Ikonen E. (1997). Molecular mechanisms of intracellular cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*; 8: 60-64.
- Kozarsky KF et al. (1997). Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature*; 387: 414-417.
- Owen JS. (1999). Role of ABC1 gene in cholesterol efflux and atheroprotection. *The Lancet*. 354: 1401-1403.
- Rigotti A. Et al. (1997). Scavenger receptor BI. A cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol*. 8: 181-188.
- Steinberg D. (1996). A docking receptor for HDL cholesterol esters. *Science*; 271: 460-461.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (1995) *The Metabolic Basis of Inherited Diseases 7ª ed.* McGraw-Hill Inc, New York.

* OM de 1 de febrero de 1990 (BOE 9.2.90)
* OM de 23 de mayo de 1994 (BOE 31.5.94)
* OM de 23 de septiembre de 1995 (BOE 11.10.95)