

Novedades en el metabolismo lipídico

Fernando Civeira, Lucía Baila-Rueda, Isabel de Castro-Orós, Rocío Mateo-Gallego, Ana Cenarro

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Universidad de Zaragoza

Nefrología Sup Ext 2013;4(4):9-17

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12338

INTRODUCCIÓN

La relación causal entre los trastornos del metabolismo lipídico y las enfermedades cardiovasculares hace que la investigación sobre metabolismo lipídico sea intensa y muy fructífera y que año a año el avance del conocimiento sea enorme en esta área de la fisiología humana. En torno a un millón de citas aparecen en PubMed en relación con la entrada «lípidos», gran parte de ellas en los últimos cinco años. Por tanto, cualquier revisión sobre este tema necesariamente desborda el contenido de este artículo. Por este motivo, los autores nos hemos concentrado en determinados aspectos que por actualidad, interés científico o implicaciones terapéuticas nos parecen relevantes para los lectores de *Nefrología*. Las novedades en absorción intestinal de colesterol, el metabolismo periférico de las partículas ricas en triglicéridos (TGRL), el metabolismo hepático de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el papel de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los esteroides no colesterol tienen entidad suficiente para ser objeto de su análisis.

ABSORCIÓN INTESTINAL DEL COLESTEROL

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que su absorción intestinal tiene una cierta complejidad y precisa

emulsión, hidrólisis del enlace éster (cuando el colesterol está esterificado), solubilización micelar, absorción en el yeyuno proximal, reesterificación en el citoplasma de los enterocitos y transporte a la linfa en los quilomicrones (QM)^{1,2}. Junto al colesterol de los alimentos, el colesterol intestinal procede también de dos fuentes endógenas: la bilis y la descamación del epitelio intestinal. El colesterol en promedio se absorbe solo un 40 %, aunque con una gran variabilidad interindividual que oscila entre el 20 % y el 80 %³. El colesterol absorbido tiene como destino final el hígado y cualquier variación en la eficiencia de la absorción del colesterol va a modificar el contenido intrahepático de colesterol y tiene el potencial de influir en la producción endógena de colesterol y de su aclaramiento a través de la captación de las partículas remanentes y LDL⁴.

A pesar de que los mecanismos moleculares responsables de la absorción intestinal de colesterol y esteroides vegetales no están completamente definidos, en los últimos años los progresos han sido significativos⁵. En 2004 Altmann et al.⁶ identificaron la *Niemann-Pick C1-like protein 1* (NPC1L1) como la proteína crítica en la absorción intestinal del colesterol de la dieta, al comprobar que la delección de NPC1L1 en ratones producía una drástica reducción de la absorción de colesterol. Establecían así que NPC1L1 era un modulador clave de la homeostasis corporal de colesterol⁷. Posteriormente García-Calvo et al. demostraron que el transportador intestinal del colesterol situado en el ribete en cepillo de los enterocitos NPC1L1 era la diana molecular de la ezetimiba, un inhibidor de absorción intestinal de colesterol, un fármaco hipolipemiante que había supuesto un gran estímulo en la búsqueda durante

Correspondencia: Fernando Civeira

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Universidad de Zaragoza.
civeira@unizar.es

años de la proteína cuya función interfiere⁸. El hecho de que los ratones transgénicos deficientes en NPC1L1 muestren absorción residual de colesterol⁶ indica que puede haber otros transportadores, y se ha postulado que el heterocomplejo caveolina 1-anexina 2 también es una diana de la ezetimiba⁹, por lo que la búsqueda de transportadores intestinales del colesterol aún no ha terminado. Una vez dentro del enterocito, existe una selectividad en la absorción mediada por los heterodímeros, ABCG5 y ABCG8, que bombean colesterol y otros esteroides fuera de los enterocitos y los devuelven al lumen intestinal. El sistema ABCG5/ABCG8 en la membrana del hepatocito también es el responsable de la secreción biliar de colesterol y fitosteroides.

El colesterol captado por los enterocitos y no devuelto al lumen por la vía ABCG5/ABCG8 se difunde al retículo endoplasmático, donde es reesterificado por la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa-2 (ACAT2), que cumple la misma función en los hepatocitos¹⁰. El tráfico intracelular de colesterol, en el que interviene un número creciente de proteínas de transporte, reguladoras y activadoras de la transcripción de genes¹¹, controla su metabolismo celular en los enterocitos del mismo modo que en las células de otros órganos, de manera que su aumento estimula la actividad ACAT, inhibe la síntesis endógena del esteroide y regula a la baja la expresión de receptores para las LDL¹². El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado, junto con una pequeña proporción de colesterol libre, a los QM nacientes, en asociación con triglicéridos y apolipoproteína (apo) B48, y su secreción a la linfa. El ensamblaje de los QM es un proceso fisicoquímico complejo en el cual es indispensable la acción de la enzima *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP)¹³. Lógicamente, tanto la ACAT como la MTP son dianas terapéuticas para tratar de reducir la absorción intestinal del colesterol.

La eficiencia de la absorción se encuentra determinada por el efecto neto del transporte bidireccional de las moléculas de colesterol a través del ribete en cepillo de los enterocitos. Además de los genes, en su regulación intervienen también factores sobre todo dependientes de la dieta, como los esteroides no colesterol.

ESTEROLES NO COLESTEROL

Los esteroides son lípidos esenciales de las células eucariotas fundamentales en el control de las propiedades de las membranas celulares, especialmente las funciones de barrera. Los esteroides comprenden: los precursores de la síntesis de colesterol (como el desmosterol y el lanosterol), el colesterol y los esteroides vegetales, también conocidos como fitosteroides (como el campesterol o el sitosterol). Los fitosteroides son componentes naturales de las plantas cuya estructura y funciones en las membranas celulares son muy similares a las del colesterol, no siendo sintetizados en mamíferos, por lo que su ingesta mediante la dieta es la única fuente de estas moléculas en el plasma. El sitosterol y el campesterol son los esteroides vegetales más abundantes en los alimentos, siendo el aceite de maíz y el de girasol los más ricos en fitosteroides, aunque son cada día más los productos enriquecidos en estos compuestos. En la tabla 1 se recogen las principales características de los esteroides, incluidos los estanoles, las formas saturadas de los fitosteroides.

Para su absorción, el colesterol y los fitosteroides son captados en micelas que, cargadas de esteroides, interactúan con el cepillo intestinal permitiendo su absorción en los enterocitos. La competición en su absorción, junto con otros mecanismos no totalmente conocidos, hace que los fitosteroides inhiban la absorción intestinal del colesterol. Por ello, la ingesta de suplementos de esteroides vegetales ha sido establecida como manejo dietético de la hipercolesterolemia; se han conseguido reducciones de hasta casi un 10 % en el colesterol LDL, no siendo recomendables dosis superiores a 2 g diarios. Aun en cantidades dietéticas habituales (400-500 mg/día), se ha observado que los esteroides vegetales presentan este efecto hipocolesterolemizante¹⁴.

La mayor parte de los fitosteroides absorbidos son directamente eliminados a través del hígado y el sistema biliar por el heterodímero ABCG5/ABCG8, así que, en sujetos sanos, menos de un 1 % es retenido finalmente⁵. Por ello, las concentraciones séricas son muy bajas, aunque su determinación es de gran interés en la práctica clínica. Así como la determinación del colesterol está más que establecida como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, las concentraciones séricas de fitosteroides tam-

Tabla 1. Tipos y principales características de los esteroides

	Colesterol	Fitosteroides	Fitostanoles
Ingesta/día	300-500 mg	200-400 mg	< 10 mg
Fuente	Huevos, carne grasa, mantequilla	Aceites vegetales (maíz, girasol, soja), almendras	Aceite de coco, tallos, industria (hidrogenación de fitosteroides)
Síntesis endógena	800-1200 mg	No	No
Absorción	40-60 %	< 5 %	0,1-2 %
Concentración sérica	140-300 mg/dl	0,3-1,7 mg/dl	0,3-0,6 mg/dl
Excreción	40-60 %	> 95 %	> 98 %

Adaptado de Clifton P. Plant sterol and stanols--comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol-lowering: is there a difference? Atheroscler Suppl 2002;3(3):5-9.

bién se relacionaron con un mayor riesgo cardiovascular¹⁴, aunque un reciente metaanálisis ha puesto en cuestión esta asociación¹⁵. Sí se ha observado de forma consistente una relación entre los niveles de fitosteroides y la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, importantes factores de riesgo metabólico.

La utilidad de los niveles séricos de esteroides no colesterol como marcadores subrogados del metabolismo del colesterol ha sido ampliamente demostrada. Los fitosteroides (como el campesterol o el sitosterol) han sido establecidos como marcadores de la absorción intestinal de colesterol, junto con el colestanol, mientras que otros esteroides no colesterol (como el escualeno, el desmosterol o el latosterol) lo son de la síntesis endógena del colesterol¹⁶. Esto resulta de gran utilidad clínica especialmente en el estudio de la etiología de las dislipemias primarias, en las que la hiperabsorción o la hipersíntesis de colesterol constituyen dos importantes mecanismos etiopatogénicos¹⁷. Este mecanismo también influye en la eficacia a la respuesta al tratamiento hipolipemiante, ya que algunos estudios han demostrado una menor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes «hiperabsorbedores» de colesterol. La dieta, que constituye un pilar esencial en el tratamiento de la dislipemia, también influye en la concentración de fitosteroides. Su determinación podría contribuir a valorar la adherencia a una dieta saludable, rica en vegetales y, por lo tanto, en fitosteroides, de una forma más objetiva que los métodos subjetivos de los que se dispone en la actualidad¹⁸.

CATABOLISMO DE PARTÍCULAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

EL colesterol es un lípido que encontramos en todos los tipos de lipoproteínas, en contraste con los triglicéridos (TG), mayoritarios solo en los QM, que transportan los TG absorbidos de la dieta, y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), contenedoras de los TG provenientes del hígado. Estas lipoproteínas son conocidas como TGRL. Las TGRL comparten la fase inicial de su catabolismo. Al alcanzar el torrente sanguíneo, las TGRL se unen a la superficie endotelial de los capilares sanguíneos a través de los proteoglicanos heparan sulfato, donde son sustratos de la lipoprotein lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de los TG, que requiere como activador la apo C-II¹⁹.

Mutaciones en los genes que codifican para LPL y apo C-II producen niveles de TG entre 1000-10 000 mg/dl, demostrando que la LPL es la enzima clave en el catabolismo de las TGRL. Recientemente, se han identificado individuos afectados de hipertrigliceridemia grave con mutaciones en el *lipase maturation factor 1* (LMF1), concretamente en la región implicada en la maduración y dimerización de las lipasas: LPL, lipasa endotelial (EL) y lipasa hepática (HL)²⁰. La HL participa en la hidrólisis de fosfolípidos y TG de las VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), en las fases previas a la formación de las LDL, y también

participa en el aclaramiento de los QM degradados o remanentes que se lleva a cabo en el hígado¹⁹. El efecto contrario a LMF1 lo realiza la *angiopoietin-like 4* (ANGPTL4), una proteína plasmática que inhibe la actividad de LPL y, presumiblemente, de HL y EL, promoviendo la conversión de los dímeros activos de las lipasas en monómeros inactivos²¹.

La LPL se sintetiza en las células parenquimatosas del tejido adiposo, muscular esquelético y cardíaco, y se transporta a la superficie endotelial. Recientemente se ha propuesto que la proteína *glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1* (GPIHBP1) podría estar involucrada en este transporte. Beigneux et al. demostraron que los ratones *knock-out* para GPIHBP1 mostraban niveles de TG > 2000 mg/dl. Esta relación se confirmó al identificar sujetos con hipertrigliceridemia grave con mutaciones en dominios implicados en la interacción de GPIHBP1 con LPL²². La observación por parte de Davies et al. de la co-localización de GPIHBP1 con LPL tanto en la superficie basolateral como en la apical de las células endoteliales concluyó que GPIHBP1 actuaba como una lanzadera, aportando una explicación plausible a la hipertrigliceridemia grave consecuencia de mutaciones en los dominios de interacción de GPIHBP1 con LPL²³.

Apo A-V es una apolipoproteína que se encuentra en las VLDL, los QM y las HDL. Su participación en la eliminación de los TG colaborando en la hidrólisis de los TG mediante LPL está claramente aceptada. Sin embargo, su función no ha sido establecida todavía²⁴. Estudios *in vitro* han demostrado que apo A-V facilita la hidrólisis de los TG interaccionando con LPL, los proteoglicanos y GPIHBP1. Además, apo A-V contiene una región de 42 aminoácidos similar a las regiones de apo B y apo E, que son responsables de la interacción con los proteoglicanos heparan sulfatos y los miembros de la familia del receptor LDL (LDLR)²⁴. Por tanto, podría ser probable la participación de apo A-V en el aclaramiento de las TGRL. Tras la hidrólisis de los TG, se forman los QM y VLDL remanentes, que son eliminados del torrente sanguíneo a través del LDLR y de los LRP (*LDL receptor related protein*). Se ha demostrado que apo A-V interactúa con receptores de la familia LDLR: LDLR, LRP1, SorLA/LR11 y sorti-

lina. La participación de LDLR y LRP1 en el catabolismo de las TGRL está ampliamente aceptada¹⁹. Recientemente se ha propuesto un modelo en el que SorLA/LR11 y sortilina estimulan la actividad de LPL mediada por apo A-V, hipótesis apoyada por la observación de que mutaciones en la región C-terminal de apo A-V impiden la interacción con sortilina y SorLA/LR11, dando lugar a una hipertrigliceridemia grave²⁵.

El catabolismo de las TGRL es complejo y todavía quedan muchos detalles por elucidar que nos permitirán entender, de una mejor manera, las causas de las hipertrigliceridemias. En la tabla 2 se detallan las principales causas de hipertrigliceridemia.

Tabla 2. Clasificación etiopatogénica de las hipertrigliceridemias

Aumento de la producción hepática

Primarias

- Hipertrigliceridemia familiar (? , USF1)

Secundarias

- Obesidad, diabetes, alcohol

Defectos catabolismo partículas ricas en TG

Primarios

- Periféricos
 - Deficiencia de lipoprotein lipasa
 - Deficiencia de apo C-II
 - Deficiencia de LMF1
- Hepáticos
 - Deficiencia de lipasa hepática
 - Deficiencia de lipasa endotelial
 - Deficiencia de apo A-V

Secundarios

- Periféricos: diabetes tipo 2, resistencia periférica insulina
- Hepáticos: hepatopatías crónicas, alcohol

Disminución captación hepática

Primarias

- Defectos ligando
 - Mutaciones apo E(2/2): hiperlipoproteinemia tipo III

apo: apolipoproteína; LMF1: *lipase maturation factor 1*; TG: triglicéridos. USF1: *Upstream transcription factor 1*.

PROPROTEÍNA CONVERTASA SUBTILISINA/KEXINA DE TIPO 9 (PCSK9): PAPEL EN EL METABOLISMO DEL COLESTEROL, LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y SU INHIBICIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

En el año 1999, identificamos un tercer locus causante de hipercolesterolemia autosómica dominante en la región cromosómica 1p34.1-p32 en diversas familias de Francia y España²⁶. Este estudio de ligamiento dio lugar al descubrimiento del gen PCSK9, responsable de la hipercolesterolemia en dichas familias²⁷. Este gen codifica PCSK9, una serin-proteasa que se sintetiza fundamentalmente en el hígado como un precursor que se somete a una escisión autocatalítica intracelular para ser secretado en su forma activa. En la circulación se une al receptor de LDL en la superficie celular y, posiblemente, a otros receptores relacionados con el receptor LDL. Una vez se produce la unión entre la partícula LDL y su receptor en la superficie celular, el complejo LDL-LDL receptor-PCSK9 se internaliza en las invaginaciones de la membrana ricas en clatrina²⁸ (figura 1). La presencia de PCSK9 conduce a un catabolismo lisosomal del receptor LDL, lo que impide su reciclado a la superficie celular y por tanto a una disminución del número de receptores LDL disponibles. Las mutaciones de ganancia de función en PCSK9 producen una unión receptor LDL-PCSK9 más estables y favorecen una degradación mayor del receptor LDL²⁹. Por el contrario, las mutaciones en PCSK9 que disminuyen o anulan su función tienen como consecuencia un catabolismo del receptor LDL reducido, un mayor número de receptores LDL disponibles en la superficie celular y una reducción en la concentración del colesterol LDL. Existen varias mutaciones en el gen de PCSK9 que disminuyen su función y se acompañan de concentraciones más bajas de colesterol LDL que el resto de la población. Aproximadamente, el 15 % de los afroamericanos son heterocigotos para mutaciones que producen alelos nulos, Y142X y C679X. Estos sujetos tienen medias de colesterol LDL en torno a 100 mg/dl, unos 30-35 mg/dl menos que el resto de la población. Esta reducción en el colesterol LDL desde el nacimiento se acompaña de una reducción en torno al 80 % de la enfermedad coronaria en es-

tos sujetos³⁰. Se han publicado dos casos de personas homocigotas para alelos nulos de PCSK9 que presentan concentraciones de colesterol LDL inferiores a 20 mg/dl, sin problemas de salud y vida normal³¹. Estos datos apoyan la idea de que PCSK9 es clave en el metabolismo del colesterol LDL y que la inhibición de PCSK9 podría ser utilizada como tratamiento hipolipemiante.

Con esa idea varias compañías han desarrollado anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 que ya se encuentran en fase III de experimentación clínica. Estos anticuerpos administrados de forma subcutánea principalmente cada dos o cuatro semanas reducen la concentración de colesterol LDL en torno al 50-70 %, lo que supone que la gran mayoría de los pacientes logran con esos fármacos objetivos lipídicos^{32,33}. Además, reducen la concentración de la lipoproteína (a) en torno al 35 % por mecanismos desconocidos en el momento actual. Varios ensayos clínicos con inhibidores de PCSK9 se están llevando a cabo con el objetivo de demostrar una reducción de eventos clínicos, pero sus resultados no se esperan antes de tres años. Los inhibidores de PCSK9 se perfilan como grandes fármacos hipolipemiantes para aquellos sujetos que no alcanzan objetivos de colesterol LDL a pesar del tratamiento hipolipemiante actual o bien para aquellos sujetos que son intolerantes a las estatinas³⁴.

El conocimiento de PCSK9 ha ayudado a identificar una nueva causa de hipercolesterolemia autosómica dominante (tabla 3), así como a identificar una diana terapéutica muy atractiva con impacto clínico en un futuro próximo.

METABOLISMO DE LA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD

La lipoproteína de alta densidad, o HDL, es un complejo macromolecular compuesto, aproximadamente, por un 50 % de lípidos y un 50 % de proteínas. Las HDL se caracterizan por ser las lipoproteínas más densas (> 1,063 g/ml) y pequeñas (diámetro: 5-17 nm, masa: 200-400 KDa) del plasma. Las diferentes subclases de HDL varían en el contenido de lípidos, apolipoproteínas, enzimas y proteínas transferidoras de lípidos, resultando en cambios de forma, densidad, tamaño, carga y antigenicidad³⁵.

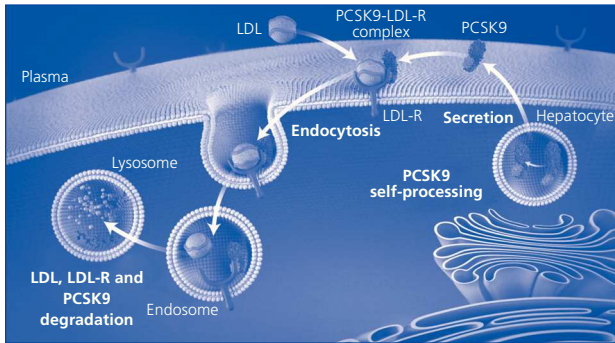


Figura 1. PCSK9 se sintetiza en la célula hepática y se libera al torrente sanguíneo.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proprotein convertasa subtilisin/kesin9.

En la superficie del hepatocito las partículas LDL cargadas de colesterol se unen al receptor LDL. La unión de LDL con el complejo PCSK9/LDL-R produce su internalización por endocitosis y la degradación en los lisosomas del receptor LDL. Cuando falta PCSK9 la degradación del receptor no se produce y el receptor LDL se recicla nuevamente a la superficie celular. (Tomada de documentación interna de Amgen, con permiso.).

La biosíntesis de la HDL incluye la síntesis y secreción de las principales apolipoproteínas de la HDL, la adquisición de lípidos extracelulares (fosfolípidos y colesterol) y el ensamblaje de la HDL madura. La apo AI es la principal proteína de las HDL y constituye aproximadamente el 70 % del contenido proteico de la partícula. Las recién sintetizadas apolipoproteínas de la HDL adquieren fosfolípidos y colesterol para generar las partículas. En este paso, el transportador de la familia ABC (*adenosine triphosphate-binding cassette*) ABCA1 tiene un papel esencial en la lipidación de la apo AI. Mutaciones en el gen de ABCA1 producen la enfermedad de Tangier, que cursa con concentraciones extremadamente bajas de colesterol HDL y apo AI. La mayor parte de los lípidos de las HDL proviene de tejidos periféricos. La HDL retira la mayoría del colesterol que transporta de las células y tejidos extrahepáticos³⁶. El colesterol transportado por la HDL se cataboliza en el hígado, principalmente, a través del receptor basurero o *scavenger* SR-BI. Este receptor es capaz de captar, selectivamente, colesterol, tanto libre como esterificado, pero no apolipoproteínas.

En los últimos años se ha profundizado en el estudio de los mecanismos moleculares del eflujo de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su catabolismo y eliminación; el conocido como transporte reverso de colesterol³⁷. El proceso tiene tres etapas principales: el eflujo de colesterol de tejidos periféricos, el transporte plasmático y la captación del colesterol por células hepáticas. El mecanismo más conocido de eflujo de colesterol es el del transportador ABCA1, a través del cual los macrófagos liberan colesterol libre hacia una apo AI pobre en lípidos como aceptor. Sin embargo, lo más frecuente, debido a la velocidad de maduración de las HDL nacientes, es que sea una HDL madura la que capte el colesterol de los macrófagos. En este caso, es otro transportador de la familia ABC, ABCG1, el responsable del eflujo de colesterol³⁸.

Diversos estudios epidemiológicos han establecido que existe una relación inversa entre las cifras de colesterol HDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular³⁹. Además, se ha demostrado una disminución del 2 % al 3 % en la incidencia de eventos cardiovasculares por cada miligramo de colesterol HDL aumentado en sangre⁴⁰. Esta relación entre el colesterol HDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular se ha atribuido principalmente a la capacidad de la lipoproteína de captar colesterol desde los macrófagos en la pared arterial en uno de los primeros pasos del transporte reverso de colesterol. A través de este flujo de colesterol, las células eliminan el exceso de colesterol y mantienen su homeostasis. Además de su papel en el transporte de lípidos, existen otros mecanismos relacionados con la acción antiaterogénica de la HDL: propiedades antiinflamatorias⁴¹, protección frente a la oxidación lipídica⁴², propiedades antitrombóticas⁴³, mantenimiento de la vasoreactividad dependiente del endotelio⁴⁴, inhibición de la apoptosis de células endoteliales y reparación del endotelio dañado⁴⁵.

En los últimos años, se ha prestado especial atención a la parte proteica de la HDL, y no tanto al colesterol que transporta, asumiendo que la composición proteica de esta determinará, en gran parte, su funcionalidad. A ello ha contribuido especialmente el desarrollo de la proteómica. Las diferentes técnicas proteómicas se pueden clasificar en técnicas basadas en gel y técnicas a gran escala no basadas en gel acopladas con espectrometría de masas. Con

Tabla 3. Clasificación de las hipercolesterolemias de acuerdo a su mecanismo de producción**Aumento de la absorción intestinal****Primarias**

- Sitosterolemia (ABCG5/ABCG8)

Secundarias

- Dietas ricas en colesterol

Aumento de la producción hepática**Primarias**

- Hiperlipemia familiar combinada (?)
- Hiperlipoproteinemia(a) (LPA)
- Deficiencia de lipasa ácida lisosomal/enfermedad por depósitos de ésteres de colesterol (LIPA)

Secundarias

- Obesidad, diabetes, dietas ricas en grasa saturada
- Síndrome nefrótico

Defectos en la captación hepática de partículas remanentes

- Disbetalipoproteinemia (APOE)

Defectos en la captación hepática de partículas LDL**Primarias**

- Defectos ligando
 - Apo B 100 defectuosa familiar (APOB)
- Defectos en receptor LDL
 - Hipercolesterolemia familiar (LDLR)
 - FH3 (PCSK9)
 - Hipercolesterolemia autosómica recesiva (LDLRAP)

Secundarias

- Hipotiroidismo
- Fármacos: ciclosporina

Defectos eliminación de colesterol bilis**Primarias**

- Deficiencia de colesterol-7-alpha-hidroxilasa (CYP7A1)

Secundarias

- Colestasis

Apo: apolipoproteína; LDL: lipoproteínas de baja densidad. Entre paréntesis, el gen responsable cuando se conoce.

el avance de la tecnología han surgido modificaciones que han permitido aumentar la sensibilidad y la profundidad de estudio e, incluso, la cuantificación. La cromatografía multidimensional, las técnicas de marcaje isotópico estable, los *arrays* de proteínas y los marcajes diferenciales son algunas

de las más importantes. Mediante técnicas proteómicas, en el año 2007, Vaisar et al. demostraron que el número de proteínas diferentes que transporta la HDL, aislada por ultracentrifugación, era mucho mayor de lo esperado y que, además, dichas proteínas jugaban un papel diferente del metabolismo lipídico. Estos autores consiguieron identificar más de cien proteínas asociadas a la partícula. Además de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, identificaron proteínas implicadas en la regulación del complemento, proteínas de fase aguda e inhibidores de proteinasas⁴⁶.

Aunque son pocos los estudios que han utilizado la cromatografía de exclusión molecular para analizar el proteoma de la HDL, los resultados obtenidos son interesantes. En el trabajo realizado en 2010 por Gordon et al., se separó la fracción HDL en 17 subfracciones de distinto tamaño e identificaron 14 nuevas proteínas no descritas con anterioridad asociadas a la HDL relacionadas con regulación del complemento e inhibición de la proteólisis⁴⁷. El alto grado de fraccionamiento de la partícula conseguido permitió profundizar en el análisis proteómico y visualizar la distribución de proteínas en las distintas subfracciones. Las proteínas menos abundantes se concentraban en las fracciones más densas, que corresponden, mayoritariamente, a las HDL de menor tamaño. La heterogeneidad observada en este estudio apoya la idea de que cada subpoblación de HDL desempeña diferentes funciones fisiológicas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000;151:357-79.
2. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:233-40.
3. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified

- with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999;40:302-8.
4. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of the liver in the maintenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34:1637-59.
 5. Levy E, Spahisa S, Sinnetta D, Perettia N, Maupas-Schwalmd F, Delvina E, et al. Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:310-8.
 6. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
 7. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
 8. García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8132-7.
 9. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3450-5.
 10. Joyce C, Skinner K, Anderson RA, Rudel LL. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:89-95.
 11. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
 12. Field FJ, Kam NTP, Mathur SN. Regulation of cholesterol metabolism in the intestine. *Gastroenterology* 1990;99:539-51.
 13. Gordon DA. Recent advances in elucidating the role of the microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein B lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:131-7.
 14. Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev* 2006;64:385-402.
 15. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:444-51.
 16. Miettinen TA, Gylling H, Nissinen MJ. The role of serum non-cholesterol sterols as surrogate markers of absolute cholesterol synthesis and absorption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:765-9.
 17. García-Otín AL, Cofán M, Junyent M, Recalde D, Cenarro A, Pocióvi M, et al. Increased intestinal cholesterol absorption in autosomal dominant hypercholesterolemia and no mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3667-73.
 18. Racette SB, Lin X, Lefevre M, Spearie CA, Most MM, Ma L, et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):32-8.
 19. Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. 4 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. pp. 2705-16.
 20. Péterfy M. Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:790-4.
 21. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17450-5.
 22. Beigneux AP, Franssen R, Bensadoun A, Gin P, Melford K, Peter J, et al. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:956-62.
 23. Davies BJS, Beigneux AP, Barnes RH, Tu Y, Gin P, Weinstein MM, et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. *Cell Metab* 2010;12:42-52.
 24. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis* 2011;219:15-21.
 25. Mendoza-Barberá E, Julve J, Nilsson SK, Lookene A, Martín-Campos JM, Roig R, et al. Structural and functional analysis of APOA5 mutations identified in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2013;54:649-61.
 26. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, Cenarro A, Marinoni JC, Civeira F, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999;64:1378-87.
 27. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
 28. Benjannet S, Hamelin J, Chrétien M, Seidah NG. Loss- and gain-of-function PCSK9 variants: cleavage specificity, dominant negative effects, and low density lipoprotein receptor (LDLR) degradation. *J Biol Chem* 2012;287:33745-55.
 29. Soutar AK. Unexpected roles for PCSK9 in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:192-6.

30. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
31. Cariou B, Ouguerram K, Zaïr Y, Guerois R, Langhi C, Kourimate S, et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:2191-7.
32. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007-17.
33. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
34. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-506.
35. Assmann G, Gotto AJ. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III8-14.
36. Rader D. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006;116:3090-100.
37. Lewis G, Rader D. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-32.
38. Kennedy M, Barrera G, Nakamura K, Baldán A, Tarr P, Fishbein MC, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab* 2005;1:121-31.
39. Barter P, Gotto A, LaRosa J, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
40. Gordon D, Probstfield J, Garrison R, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
41. Barter P, Puranik R, Rye K. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:493-8.
42. Rye K, Bursill C, Lambert G, Tabet F, Barter P. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S195-200.
43. Mineo C, Deguchi H, Griffin J, Shaul P. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006;98:1352-64.
44. Kontush A, Chapman M. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
45. Mineo C, Shaul PW. Role of high-density lipoprotein and scavenger receptor B type I in the promotion of endothelial repair. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17:156-61.
46. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007;117:746-56.
47. Gordon S, Deng J, Lu L, Davidson W. Proteomic characterization of human plasma high density lipoprotein fractionated by gel filtration chromatography. *J Proteome Res* 2010;9:5239-49.