

LIPOPROTEINA (A) EN PROCESOS ATEROMATOSOS

Mag. Hernando Cabrera Leyton *

RESUMEN

La lipoproteína (a) Lp(a) pertenece al grupo de lipoproteínas de baja densidad (LDL); son partículas esféricas con un 25% de proteínas (APO-B-100), el 75% es contenido graso. Niveles altos de Lp(a) se asocian con enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, enfermedad vascular, en general, etc.

En 1978 se determinó la secuencia aminoacídica de APO-B-100 y se encontró una homología con plasminógeno, el cual es un precursor de la plasmina que degrada específicamente la fibrina; para convertirse a su forma activa requiere de sustancias conocidas como activadores del plasminógeno.

La lipoproteína puede influir y participar en el proceso aterosclerótico y trombogénico de diferentes maneras. Entre las alternativas se destaca un posible papel de la APO(a) en la cicatrización de las heridas que puede favorecer el depósito del componente lipídico, la incorporación de la Lp(a) en macrófagos y la generación de factores promotores del crecimiento de la placa ateromatosa. Es posible una inhibición competitiva de las propiedades fibrinolíticas del plasminógeno, al competir por sitios de actividad de la fibrina, impidiendo o transformando la fibrinólisis. Por otra parte, la APO(a) se une a ciertos componentes de la matriz extracelular como elastina, fibronectina, colágeno y glucosaminoglicanos, favoreciendo el depósito de lípidos en la región subendotelial. La Lp(a) puede penetrar la pared vascular a través de macrófagos, los que liberan factores de crecimiento que promueven la replicación celular y favorecen finalmente el engrosamiento de la pared arterial.

El papel de la Lp(a) en el proceso de cicatrización se puede tornar en inducción de aterosclerosis si la Lp(a) se encuentra en exceso.

Palabras Clave: *Lipoproteína (a), APO(a), APO-B-100, aterosclerosis, enfermedad coronaria, cicatrización.*

LIPOPROTEINA (A) EN PROCESOS ATEROMATOSOS

Los lípidos, en general, por su naturaleza química son insolubles en agua y por tanto, presentan dificultades para su movilidad en el organismo. Sin embargo, existe una asociación electrostática entre lípidos y proteínas que favorecen su movilidad en sangre, las lipoproteínas. Dichas lipoproteínas estructuralmente son moléculas esféricas formadas por un núcleo central de ésteres de colesterol y triglicéridos cuya naturaleza química es hidrófoba, rodeada por una capa constituida por colesterol libre, fosfolípidos y otros lípidos y proteínas; esta capa le da estabilidad a la lipoproteína y es de naturaleza hidrofílica y le confiere propiedades anfipáticas. La parte proteica recibe el nombre de APO y es diferente en la estructura de cada uno de estos compuestos.

La lipoproteína (a) fue descubierta por Kare Berg en 1963 y pertenece al grupo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por tanto comparte la mayoría de sus características generales. Estas lipoproteínas son partículas esféricas de 210 a 251 Å de diámetro, una densidad de 1.019 a 1.063 g/ml y un índice de flotación entre 0.00 y 12.0 SF. Poseen una movilidad b en la electroforesis. Tiene 25% de proteínas, casi exclusivamente APO-B-100 y el 75% restante corresponde a su contenido graso, constituido principalmente por colesterol. Su síntesis se hace a partir de VLDL, pasando por el intermediario IDL.

Cada molécula de VLDL da origen a una molécula de LDL que regula en cierta forma la síntesis de colesterol en los tejidos periféricos. Para su degradación, las lipoproteínas deben ser fijadas a la superficie celular sobre receptores específicos para APO-B. Estos receptores son muy abundantes en la superficie de todas las células; la mayor concentración se halla en la glándula suprarrenal (corteza) y en el cuerpo lúteo. Los receptores, una vez sintetizados se ubican en la membrana celular y migran a zonas donde se concentran. Son altamente específicos, fijando solamente lipoproteína que contiene APO-B-100 (LDL).

La Lp(a) se asocia a múltiples enfermedades como la enfermedad arterial coronaria (EAC), infarto de miocardio (IM), enfermedad cerebro vascular (ECV) y un sinnúmero de enfermedades de las cuales no se tiene certeza aún.(7)

Su estructura consta de colesterol esterificado (CE), fosfolípidos (P), una molécula de apoproteína B-100 a la que se unen en forma covalente a través de enlaces de disulfuro, una o dos moléculas de apolipoproteína(a) (Figura

1). Cuando hay rompimiento de estos enlaces originan moléculas de APO(a) más una molécula de algo parecido a LDL.

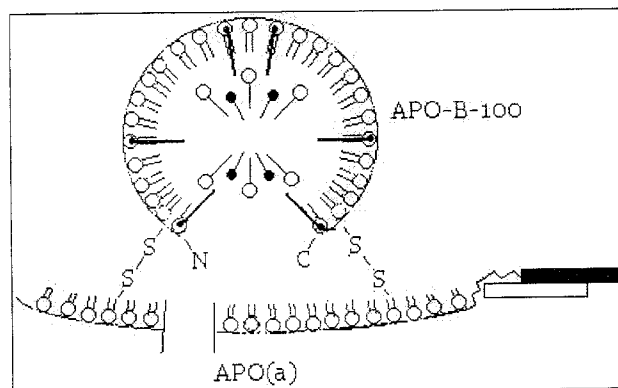


Figura 1. Estructura de lipoproteína(a)

Se ha demostrado que la APO(a) se compone de dos subunidades de peso molecular similar unidas por uno o más puentes disulfido. Una subunidad posee inmunoreactividad de APO(a) y la otra de APO(B). Parece haber poca diferencia entre la composición lipídica de las LDL y la Lp(a). La Lp(a) parece tener menos ésteres de colesterol que la LDL(1).

La reducción de la Lp(a) del plasma humano y una ultracentrifugación dio como resultado APO(a) en el fondo y el Lp(a) que contenía todos los lípidos y APO-B-100 flotando.

Se sabe que aproximadamente el 40% de la proteína total de la Lp(a) es prácticamente de la porción de APO(a) (2). La Lp(a) exhibe densidad heterogénea, tanto INTER como INTRA-individual. A esta heterogeneidad se le atribuyen diferencias en composición proteica y lipídica. Se ha observado también que la APO(a), marcador específico de Lp(a), exhibe heterogeneidad en tamaño; la APO(a) es el principal componente de las partículas más densas de Lp(a) y la pequeña se asocia con Lp(a) de menor densidad. Así, la APO(a) es importante en la determinación de tamaño y la densidad de la Lp(a) por su asociación con la APO-B-100.

En 1987, los doctores Richard M. Lawn y Angelo M. Scanu clonaron el gen humano de la APO(a), determinaron la secuencia de ADN y pudieron deducir la secuencia de aminoácidos de la lipoproteína. La homología de APO(a) con plasminógeno es notable y demostrada por el hecho de que coinciden en 80% los aminoácidos constitutivos. La homología que no es absoluta induce, sin embargo, a importantes consideraciones y especulaciones sobre el papel de ambos componentes en la fisiología y en la patología.

Plasminógeno y APO(a) pertenecen a la misma familia que incluye muchas otras proteínas con funciones en la coagulación de la sangre y que comparten un dominio o módulo homólogo de la tripsina que es en efecto una proteasa, una enzima proteolítica. Plasminógeno es el precursor de la plasmina que degrada específicamente la fibrina y requiere, para convertirse en la forma activa, de sustancias conocidas como activadores del plasminógeno.

El sistema fibrinolítico plasminógeno - plasmina participa de una manera determinante en la homeostasis de la coagulación y por ende en la trombosis y en la recanalización de los vasos ocluidos. El papel de la APO(a) no está aún totalmente esclarecido pero tiene que ver de una u otra manera directa o indirectamente con los mismos fenómenos.

La Lp(a) puede influir y participar en el proceso aterosclerótico y trombogénico de diferentes maneras. Entre las alternativas que se han previsto está un posible papel de APO(a) en la cicatrización de lesiones que podrían favorecer el depósito del componente lipídico, la incorporación de Lp(a) en macrófagos y la generación de factores promotores del crecimiento de la placa ateromatosa; también una posible inhibición competitiva de las propiedades fibrinolíticas del plasminógeno. La Lp(a) a través de la APO(a) compite con el plasminógeno por sitios de actividad de la fibrina, impidiendo o transformando la fibrinólisis.(3)

La Lp(a) puede competir con el plasminógeno en el sitio de unión sobre la superficie de las células endoteliales y previene la activación del plasminógeno por parte del activador tisular del plasminógeno.(5) Aunque no de manera tan vigorosa como el plasminógeno, la APO(a) tiende a unirse a la fibrina. De esta manera la Lp(a) llevaría colesterol al sitio de la herida. Por otra parte, la APO(a) se une a ciertos componentes de la matriz intracelular como elastina, fibronectina, colágeno y glucosaminoglicanos, favoreciendo el depósito de lípidos en la región subendotelial. La Lp(a) puede penetrar la pared vascular a través de macrófagos los cuales liberarían factores de crecimiento promoviendo la replicación celular, esto se traduce en engrosamiento de la pared arterial (6).

Es factible visualizar que una colaboración en la cicatrización por parte de Lp(a) se puede tornar en inducción de aterosclerosis si la Lp(a) se encuentra en exceso.

Recientemente se ha descubierto una proteína similar al plasminógeno que actúa como factor de crecimiento de los hepatocitos. Es posible inferir que si APO(a) posee atributos similares, puede inducir directamente crecimiento de la

placa ateromatosa en la forma como Lp(a): a través de APO(a) se ubica en el trombo alterando la fibrinólisis, quedándose en el sitio depositando lípidos y promoviendo el crecimiento de la lesión aterosclerótica y el engrosamiento del vaso arterial comprometido.(5)

Por el momento se afirma el papel de esa lipoproteína como factor importante de riesgo coronario y de aterosclerosis en general, y el concepto que se tiene que una fibrinólisis defectuosa, presumiblemente relacionada con APO(a), es un factor de riesgo trombogénico en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

Se han realizado trabajos con el objeto de estudiar y analizar de manera prospectiva el riesgo de infarto del miocardio, asociados con niveles altos de Lp(a). Para esto, se han recolectado muestras de plasma de hombres médicos entre los 40 y 84 años de edad sin historia previa de infarto de miocardio y muestras de médicos que desarrollaron infarto de miocardio, para Lp(a), junto con controles pareados, clasificados por edad y hábito de fumar. Con este estudio no se encontró evidencia de asociación entre niveles de Lp(a) y el riesgo de futuros infartos de miocardio. Esta información no sustenta el uso de niveles de Lp(a) como una herramienta para definir el riesgo cardiovascular entre la población.

La Lp(a) representa un grupo de partículas de lipoproteína teniendo como proteína la APO-B-100 con enlaces disulfuro conectando la APO(a). Los niveles de APO(a) varían hasta 1000 veces entre los diferentes individuos y son relativamente estables en el mismo individuo a través del tiempo.(8)

En muchos estudios que correlacionan los niveles de Lp(a) con riesgo de enfermedad coronaria, la Lp(a) es a menudo considerada como un factor independiente de riesgo para infarto de miocardio y se han hecho recomendaciones a las poblaciones de alto riesgo. No pueden ser excluidas las posibilidades de que las enfermedades pueden ser influenciados por los niveles de Lp(a). Informaciones recientes indican que las concentraciones de Lp(a), cuando se incrementan, generalmente preceden un infarto del miocardio.(4)

Solamente dos estudios prospectivos involucran directamente a Lp(a) como riesgo coronario: uno sugiere que valores aumentados de Lp(a) conlleva un infarto agudo de miocardio y la otra reporta una búsqueda nula, de tal modo que el valor predictivo de Lp(a) para riesgo de futuro infarto agudo de miocardio es incierta.

Estudios anteriores relacionan directamente las concentraciones de colesterol total y LDL en plasma(3). En diferentes

estudios se ha observado la efectividad terapéutica de la disminución de lípidos para reducir así la frecuencia clínica EAC. Esta terapia es útil tanto en la enfermedad como en la tendencia adquirida hacia la EAC, como inclinación genética para la misma.

Los riesgos para adquirir EAC relacionadas con anomalías lipídicas incluyen no solamente el aumento de LDL en plasma, sino también la disminución de HDL en plasma, aumento de VLDL en plasma, o aumento de IDL. Para efectos clínicos, es más problemático para un paciente tener HDL disminuido y LDL aumentado, que únicamente tener LDL aumentado. Esto se explica porque la HDL retira a la LDL en exceso en los tejidos, entonces si falta, aumentará aún más la LDL.

En pacientes con obesidad y con resistencia a la insulina, acompañada de hipertensión arterial y un fenotipo (influencia genética manifiesta) aterogénico, se presenta un riesgo mucho más alto a la EAC.

La Lp(a) es un factor más que proporciona riesgo a la EAC. La forma como actúa es reaccionando con proteoglicanos en plasma: aumenta la oxidación y esto causa inflamación, proceso que aumenta la posibilidad de depósito del colesterol y favorece la aterogénesis.

Una alta concentración de HDL en plasma disminuye el riesgo de aterogénesis y por tanto es un factor protector contra la EAC, recordando que la HDL retira el exceso de colesterol en los tejidos.

La LDL se forma cuando las partículas de VLDL que salen del hígado son degradadas por la lipoproteína lipasa extrahepática. La forma para medir concentración de LDL en plasma es midiendo el colesterol total, y a este valor restarle el valor de HDL. Este será entonces el colesterol que tendrá APO-B. El dato de LDL en plasma es útil para confirmar el riesgo de EAC.

La medición de triglicéridos séricos no es una buena medida de la VLDL, aunque la concentración de estas dos partículas esté íntimamente relacionada. La concentración de VLDL-TG pueda aumentar en la medida en que las partículas de VLDL crezcan, sin que exista un cambio en el número de partículas. En pacientes con hiperlipidemias aterogénicas, la acumulación de partículas de VLDL tiende a ser pequeña; sus efectos se ven realmente reflejados en la concentración de VLDL - colesterol.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Journal of Biological Chemistry. Lipoproteína(a) del plasma humano. Propiedades estructurales. Huston, Texas, 1982. PP 4582, 4587.
2. The Journal Of Biological Chemistry. Universidad de Chicago 1986, PP 8712, 8716.
3. **HAVEL, RICHARD J., RAPAPORT, ELLIOT.** Management of primary hiperlidemia. The New England Journal of Medicine, Vol 332 N° 22, Junio 1 de 1995.
4. Circulation 1993; 87: 1135-1141.
5. **BORDA, E.F.; SANTOS, RD; BONFA, E..** Lp(a) levels in sistematic lupus erythematosus. J. Reumatology. Sao Paulo, Feb. de 1994. PP 220-223.
6. **BALDO-ENZI-G; BAIQICCHI, M; CREPALDI G.** Comparison of Lp(a) assay methods in serum and in a plasminogen free fraction. Clinchin-Acta. Padova, Sep 17 de 1993. PP 83-95.
7. **CONSTANS, J; PELLEGRIN, JL; DUMAN, MF.** High plasma Lp(a) concentration in HIV positive patients. Lancet. Abril 24 de 1994. PP 1099-1100.
8. **BRUNNER, C; KRAPT, HG; UTERMAN, G.** Cys4057 of APO(a) is essential for Lp(a) assembly. Proc. Natl. Acad. Sci. Germany, Diciembre 15 de 1993. PP 11643-11647.