

EL GENOMA Y LOS EFECTOS EN LA LIPEMIA DEL CONSUMO ELEVADO DE ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

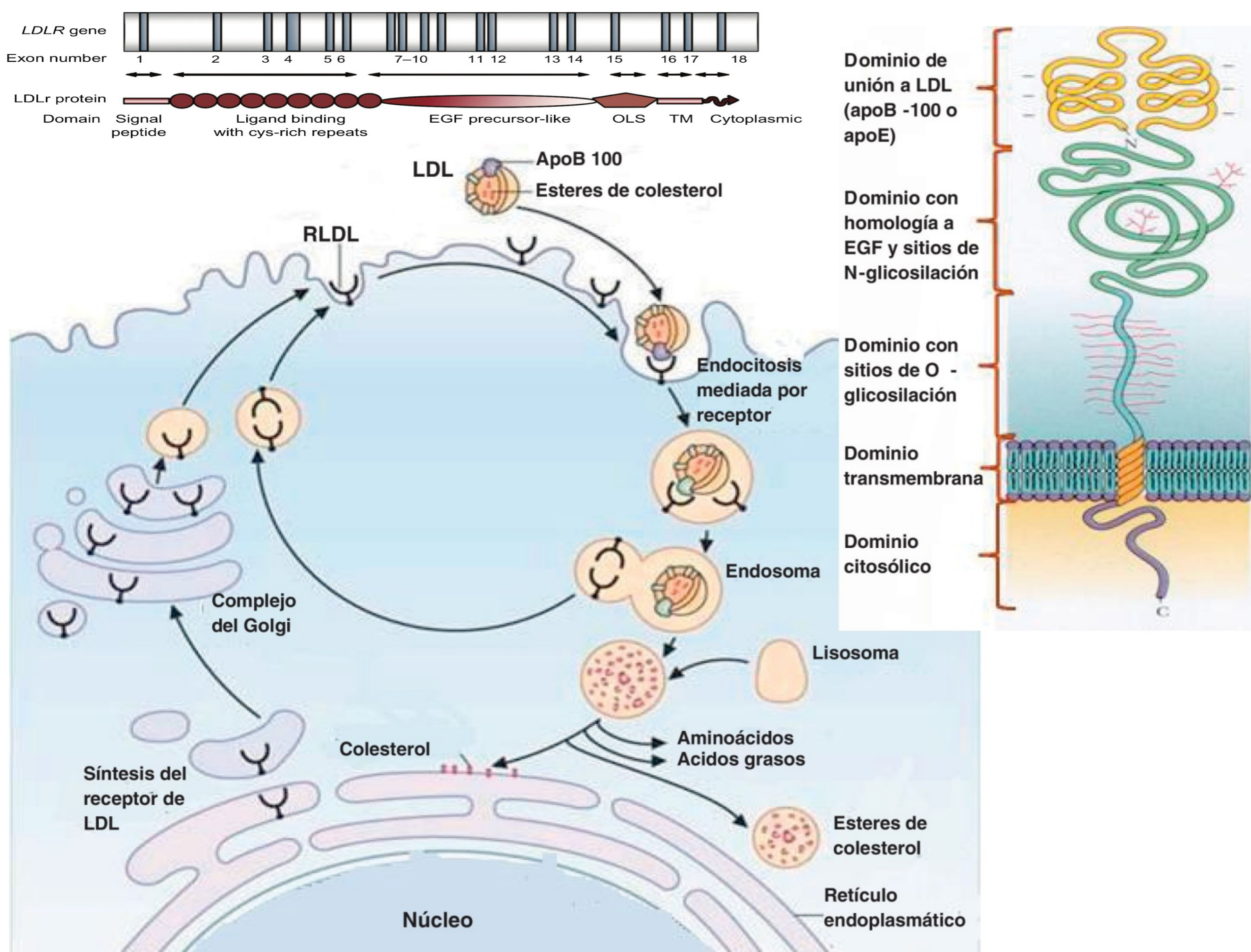


CRISTINA TAMAYO VIVES

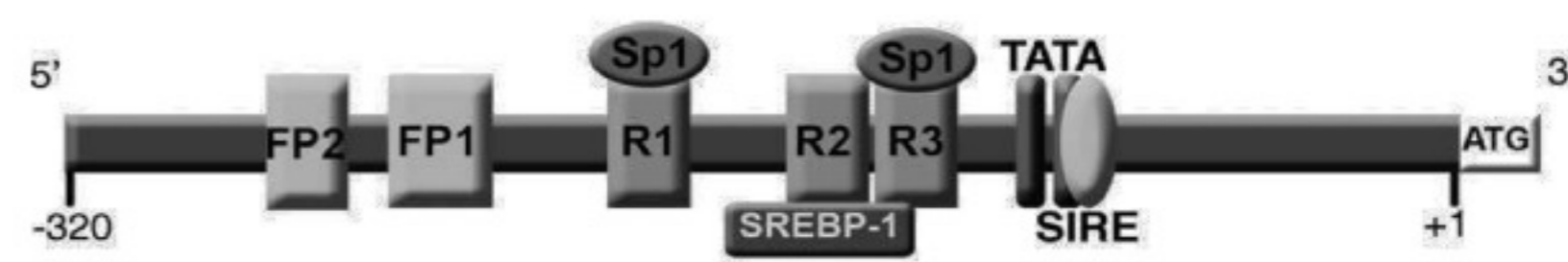
TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense

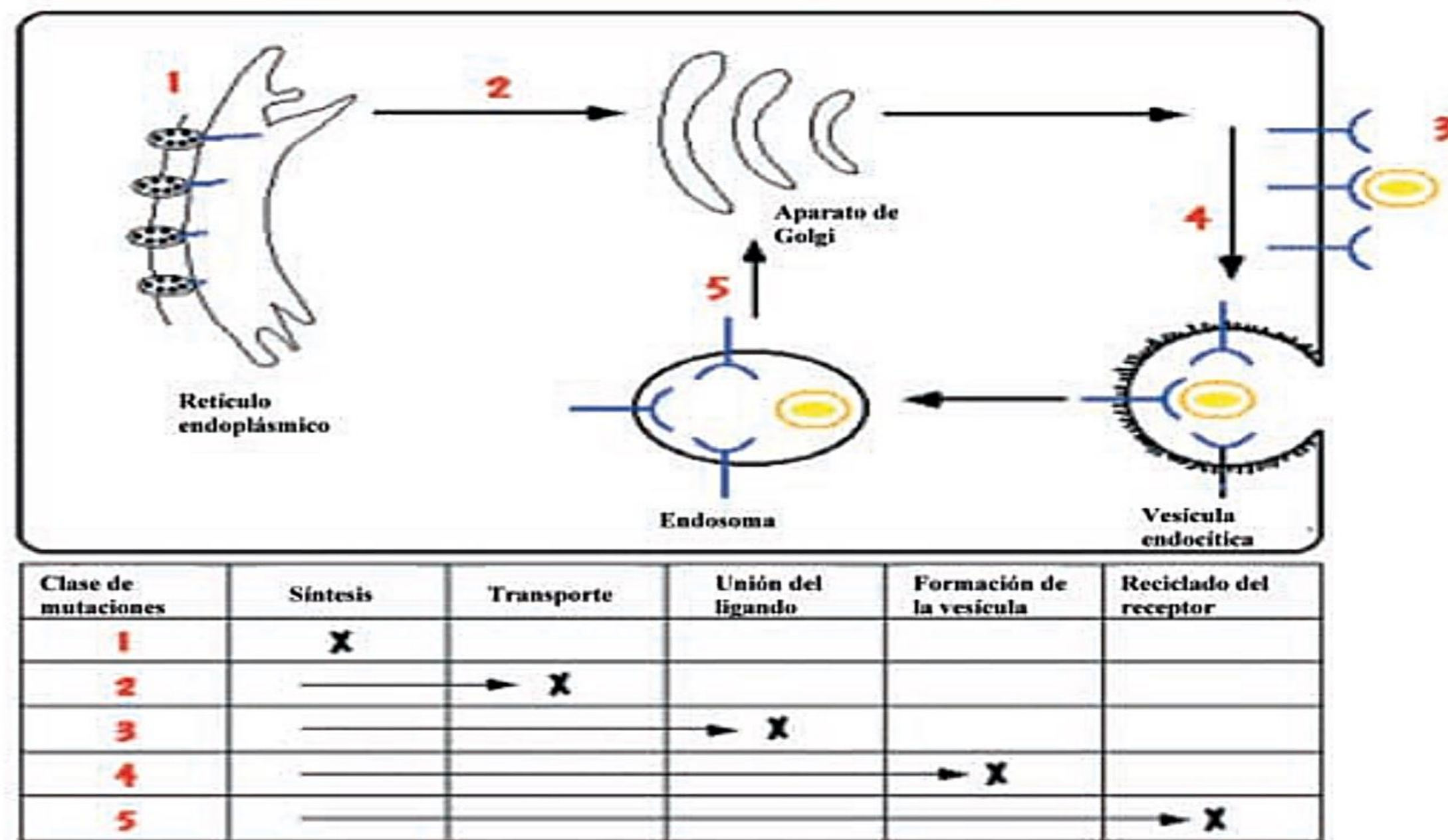
Morfología y función del RLDL



Mutación del RLDL



Los motivos de ADN esenciales para la regulación transcripcional de los RLDL se encuentran a 280 pb en el promotor proximal. Esta región contiene todos los elementos que actúan en cis para la expresión basal y la regulada por esteroides.

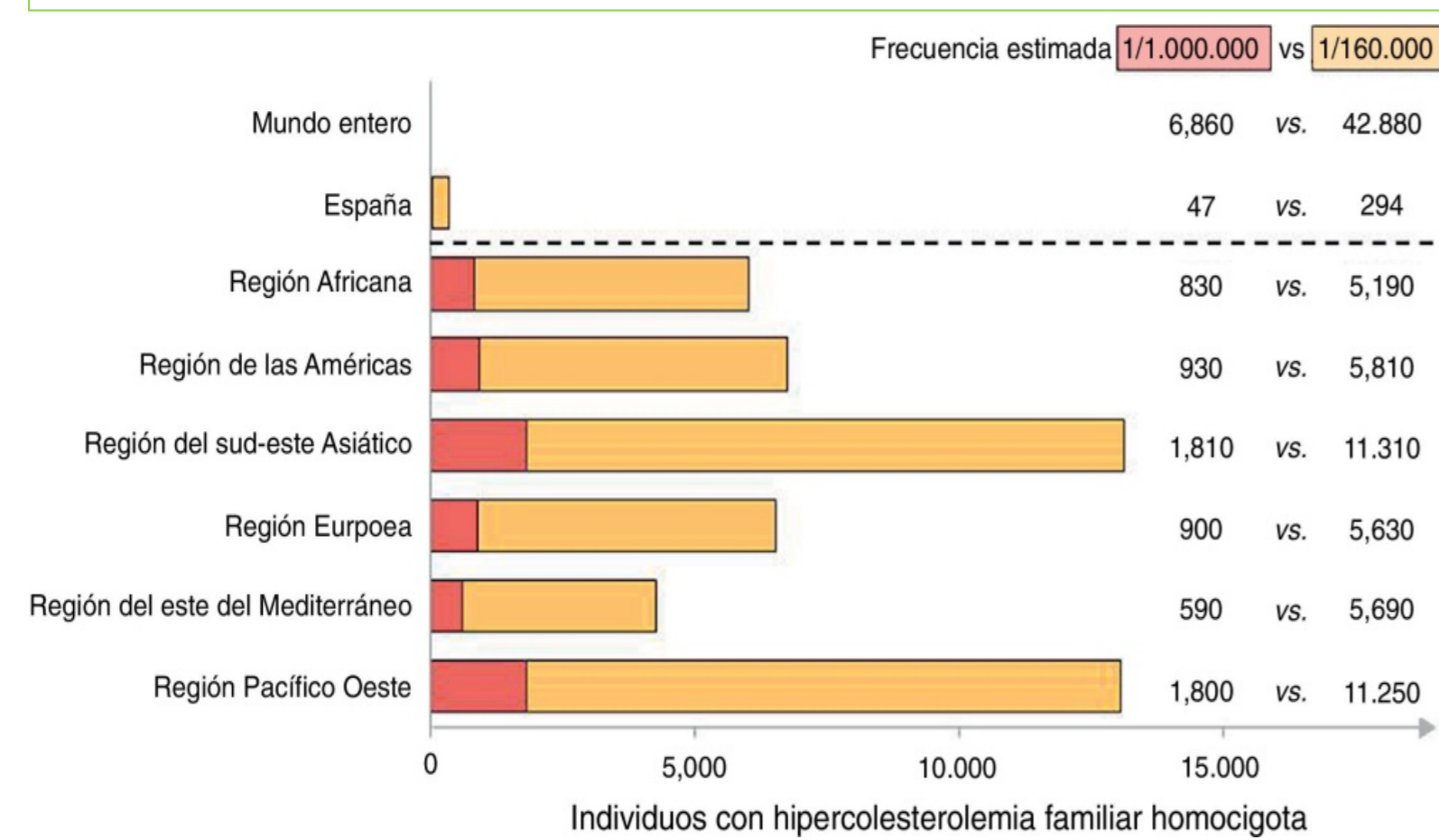


Las mutaciones genéticas que se producen en el RLDL se clasifican según el comportamiento fenotípico de la proteína resultante, distinguiéndose hasta cinco clases, que se asocian con mutaciones específicas localizadas en una región del gen que codifica un dominio particular de la proteína.

Además, pueden producirse mutaciones en la zona promotora del gen, afectando a la función del RLDL. Se han descrito en R2, en el sitio de reconocimiento del factor de transcripción Sp1 de la secuencia R3 y en la región próxima a la caja TATA. Además, puede haber mutaciones en los elementos reguladores FP1 y FP2 provocándose una alteración de la actividad transcripcional.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

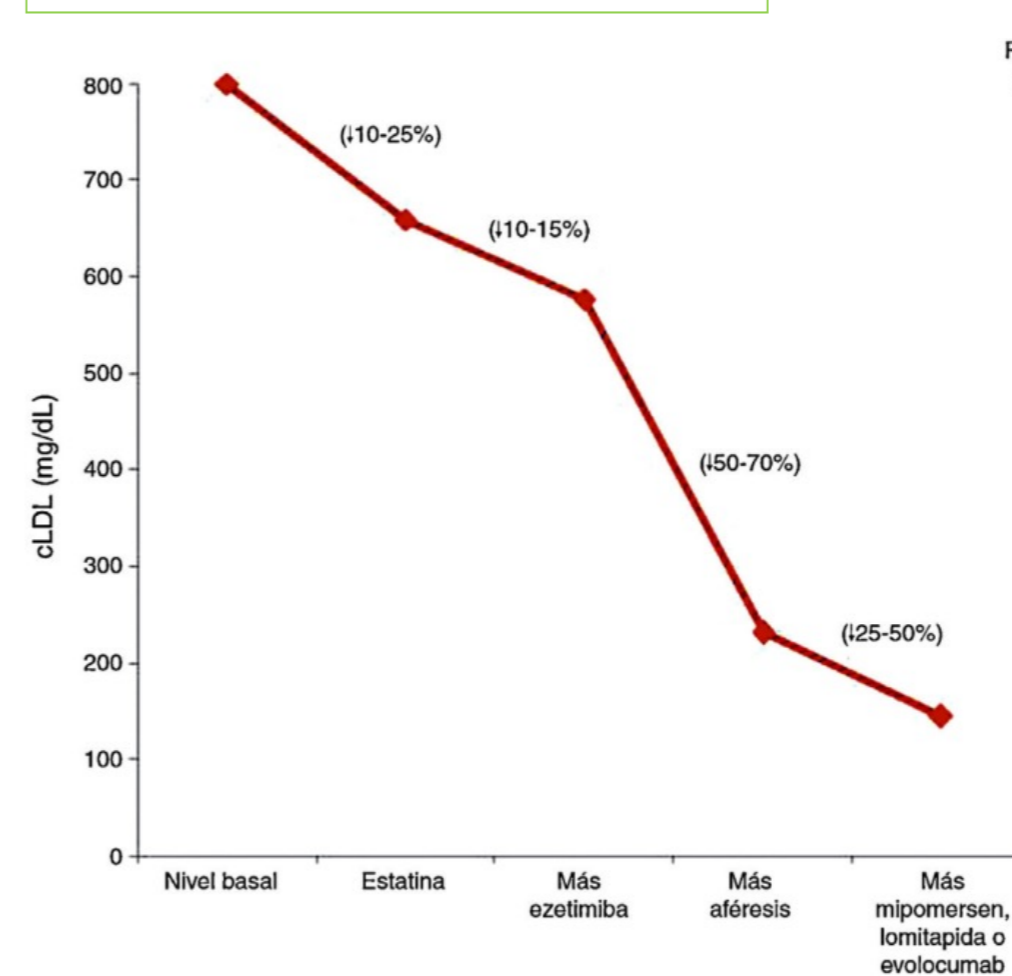
Epidemiología y diagnóstico



El fenotipo resultante de la mutación del gen RLDL es la HFHo, cuya prevalencia es relativamente baja.

Para la prevención de futuras complicaciones cardiovasculares, es fundamental un diagnóstico precoz, para ello se realiza una anamnesis profunda, que debe ser confirmada mediante un estudio genético, como la NGS o el Método Sanger ¹.

Tratamiento



La farmacoterapia empleada como las estatinas, ezetimiba, aféresis de LDL y mipomersen, lomitapida o evolocumab produce un efecto acumulativo sobre la reducción del c-LDL en la HFHo.

Este efecto dependiendo de los valores basales, ya que el nivel de c-LDL es mayor en los pacientes que inicialmente presentan valores basales más altos ².

Ácidos grasos saturados e hipercolesterolemia

Nombre y estructura	Fuente principal	Efecto sobre CT y c-LDL
Butírico C 4:0	Leche y mantequilla	Sin efecto
Caproico C 6:0	Leche y mantequilla	Sin efecto
Caprílico C 8:0	Leche y aceite de coco	Sin efecto
Cáprico C 10:0	Leche, aceite de coco, aceite de palma	Sin efecto
Láurico C 12:0	Aceite de coco, aceite de palma	Aumenta
Mirístico C 14:0	Aceite de coco, aceite de palma, otros aceites vegetales	Aumenta
Palmitico C 16:0	Todas las grasas	Aumenta
Estearico C 18:0	Grasas animales, cacao	Aumenta
Araquídico C 20:0	Aceite de cacahuete	Sin efecto

Según las recomendaciones reflejadas en diferentes guías, el consumo total de grasas debe reducirse a menos del 30% de la ingesta calórica diaria total y los AGS deben suponer menos de un 10% de esta ingesta. Es importante tener en cuenta que los AGS no son esenciales y que no todos suponen un RCV.

Desde el siglo XX se sabe que los AGS elevan la colesterolemia, relacionándose una alta ingesta de AGS directa y positivamente con un incremento del colesterol total y el c-LDL. Esto se produce por una disminución de la expresión genética del RLDL a nivel hepático. Los estudios humanos realizados, sugieren que el aumento del c-LDL durante el consumo de AGS en pacientes con hiperlipemias, se produce por una disminución en la eliminación de las LDL en relación con la actividad del RLDL; por otro lado, los estudios epidemiológicos comprueban que en individuos con HF el efecto hipolipemiante de la dieta es proporcionalmente mayor en los pacientes con niveles más elevados de c-LDL.

Cuando se producen mutaciones en este receptor, como es el caso de la HFHo, la alta ingesta de AGS supone un factor de riesgo añadido, pudiendo explicar hasta un 20% de concentración elevada de colesterol el contenido en grasas saturadas de la dieta, aunque existen diferencias entre los sujetos.

Conclusiones

- Los fármacos más utilizados para tratar la HFHo, como las estatinas o los inhibidores de la PCSK9 (evolocumab), no actúan sobre la causa de la enfermedad y se basan en mecanismo indirectos. También, la ezetimiba y las resinas actúan inhibiendo la absorción de colesterol o ácidos biliares. Actualmente, existe un nuevo enfoque terapéutico, como es el caso de la lomitapida y el mipomersen, que afectan a la producción y secreción de lipoproteínas con apoB, en lugar de aumentar su eliminación de la circulación, ya que esta capacidad está gravemente alterada en pacientes que padecen HFHo, y por ello se recurre a la LDL-aféresis en caso de gran severidad.
- Teniendo en cuenta que los AGS de cadena larga repercuten sobre la expresión del RLDL, el contenido en AGS de estos TGs presenta un punto a tener en cuenta para prevenir el aumento de la lipemia posprandial y su consumo debería reducirse al máximo en éstos individuos con HFHo.
- La HFHo, una enfermedad genética rara y potencialmente mortal, presenta un vacío terapéutico evidente, por lo que su tratamiento debe centrarse, principalmente, en establecer un diagnóstico genético precoz y hábitos de vida saludables entre los pacientes afectados, junto con el empleo de fármacos hipolipemiantes cada vez más específicos.

Bibliografía

- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Msana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (HFH). Clin Invest Arterioscl. 2015;27(2):80-96.
- Plana N, et al. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. Clin Investiga Arteriosclerosis. 2017;29:129-140.