



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

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

Autor: Tamayo Vives, Cristina

Tutor: Dr. Baltasar Ruíz Roso Calvo de Mora

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

PORTADA.....	1
ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
BLOQUE DE CONTENIDOS.....	4
1. Receptor LDL	
1.1. Morfología y función	
1.2. Expresión	
1.3. Síntesis	
1.4. Transporte intracelular de las LDL por endocitosis	
2. Mutaciones del receptor LDL	
2.1. Tipos	
3. Hipercolesterolemia familiar: consecuencia de la mutación del RLDL	
3.1. Epidemiología	
3.2. Métodos de diagnóstico	
3.2. Tratamiento farmacológico y medidas higiénico-dietéticas	
4. Ácidos grasos saturados e hipercolesterolemia familiar	
4.1. Tipos de ácidos grasos saturados presentes en la dieta	
4.2. Mecanismo de acción de los AGS sobre el RLDL	
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

El receptor de lipoproteínas de baja densidad (RLDL) tiene como función principal el aclaramiento del colesterol plasmático ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Éste presenta una estructura característica de 160 kDa, formado por 839 aminoácidos que se expresan a partir de un gen que contiene 18 exones codificantes. Las mutaciones genéticas que se producen en este gen se clasifican según el comportamiento fenotípico de la proteína resultante, distinguiéndose hasta cinco clases.

Unos de los fenotipos resultantes de la mutación del gen del RLDL es la hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), aunque también mutaciones en éste pueden contribuir a la forma heterocigótica de la enfermedad (HFHe). La prevalencia de la HFHo es relativamente baja (1/160000-300000 individuos), por lo que, para la prevención de futuras complicaciones cardiovasculares (CV), un diagnóstico precoz es fundamental, además de un tratamiento farmacológico prematuro y la necesidad de la realización de LDL-aféresis.

Otro aspecto importante a tener en cuenta, y que junto a una buena adherencia puede potenciar el efecto de los fármacos, es el establecimiento de unos hábitos de vida saludables, entre los cuales se incluye un consumo moderado de ácidos grasos saturados (AGS), ya que éstos suponen un factor de riesgo añadido pues alteran la expresión del RLDL a nivel traduccional.

PALABRAS CLAVE

Receptor LDL (RLDL), ácidos grasos saturados (AGS), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), mutación, genoma.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hipercolesterolemia familiar (HF), es un trastorno hereditario autosómico dominante que se caracteriza por altos niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y, como consecuencia, un alto riesgo de desarrollo prematuro de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (ECV). El principal problema de esta patología está relacionado con la absorción disfuncional de las partículas de LDL a través de su receptor

y esto puede ser causado por mutaciones en los genes que condiciona el RLDL, la apolipoproteína B (apoB) o la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9).

Después de que Goldstein y Brown a mediados de los setenta identificaron la disfunción del RLDL como causa de la hipercolesterolemia familia (HF), se asociaron múltiples mutaciones con esta enfermedad. Hoy en día, se han descrito más de 1000 mutaciones en el gen que codifica para el RLDL, además, de otras muchas en los elementos reguladores del promotor del RLDL y sitios próximos ¹.

El principal objetivo de este trabajo es revisar el conocimiento más actual sobre los efectos de un consumo elevado de ácidos grasos saturados en individuos que padecen HFHo como consecuencia de mutaciones en el RLDL.

Con el fin de localizar los documentos bibliográficos se utilizaron varias fuentes documentales secundarias. Se realizó una búsqueda en internet a través de "Pubmed" haciendo uso de las palabras clave. Además, se realizó otra búsqueda a través de "Elsevier" donde los registros obtenidos oscilaron entre 479 y 3 tras la combinación de las diferentes palabras clave.

Se seleccionaron aquellos artículos que informasen sobre los aspectos formales que debía contener el trabajo y tras la lectura crítica de los documentos se obtuvo el conocimiento teórico e informativo para realizar este estudio bibliográfico. Gracias a este método estándar se pretendió obtener información para dar respuesta al objetivo establecido.

BLOQUE DE CONTENIDOS

1. Receptor LDL

1.1. Morfología y función

Los receptores LDL (RLDL) son los principales responsables del aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se encuentran en plasma, regulándose así la homeostasis del colesterol intracelular, ya que cuando éste disminuye, aumenta su síntesis endógena y la síntesis de receptores celulares, y disminuye la esterificación del colesterol. Cuando el contenido intracelular de colesterol aumenta, todos estos efectos se invierten, de manera que la célula tiende a mantener constante su contenido total en colesterol. Este

receptor es una glicoproteína transmembrana de 839 aminoácidos que presenta cinco dominios funcionales.

El primer dominio se encuentra en la zona extracelular, es la zona por la cual las apolipoproteínas B y E de las lipoproteínas se unen a estos receptores. Está formado por aminoácidos con residuos cargados negativamente, presentando 7 repeticiones de unión a ligando (LR1-7). Cada LR consta de 7 repeticiones individuales en tándem de 40 aminoácidos ricos en cisteína. Los LR de 3 a 7 son importantes para la unión de la apolipoproteína B-100 de la superficie de las LDL, mientras que LR4 y LR5 son importantes para la unión a la apolipoproteína E localizada en la superficie de las VLDL. El segundo dominio, es homólogo al precursor del factor de crecimiento endotelial (EGFP) y tiene un papel crucial, tanto en la disociación del receptor de su ligando en el endosoma, como para que se produzca el reciclaje del receptor a la superficie celular. Además, contribuye a la correcta posición del dominio de unión en la superficie extracelular. Éste contiene dos dominios similares a EGFP ricos en cisteína (EGFP-A y EGFP-B) seguidos de un dominio beta hélice (repeticiones YWTD) y un tercer dominio similar a EGFP (EGFP-C). El tercer dominio, está constituido por residuos ricos en serina y treonina a los que se unen carbohidratos O-ligados. El cuarto dominio, se encuentra en la zona transmembrana del receptor, formado por aminoácidos hidrófobos que sirven de anclaje. Por último, el quinto dominio está en la zona intracelular citoplásmica y es fundamental para la reagrupación de los RLDL en el interior de los endosomas revestidos con clatinas y la internalización del receptor ².

1.2. Expresión

El RLDL se mapea en 19p13.1-13.3, abarca 45000 pares de bases (pb) y codifica para una glicoproteína transmembrana omnipresente de 839 aminoácidos que media el transporte de LDL en las células a través de endocitosis ¹.

El gen del RLDL contiene 18 exones y 17 intrones que codifican para un péptido señal y los cinco dominios funcionales de la proteína madura. El exón 1, codifica para un péptido señal hidrofóbico formado por 21 aminoácidos esencial para la translocación en el retículo endoplasmático, se han descrito varias mutaciones en este exón que incluyen cambios de pauta de lectura, cambios de aminoácidos o codones de parada; los exones 2-6 codifican para el dominio de unión a ligando, que como ya se ha mencionado, consta de siete repeticiones en

tándem de 40 aminoácidos cada una. El segundo dominio, está constituido por una secuencia de 411 aminoácidos codificada por los exones 7-14, esta secuencia muestra un 33% de homología con el EGF; el tercer dominio es un región de 58 aminoácidos ricos en treonina y residuos de serina que está condicionada por el exón 15. El dominio transmembrana contiene 22 aminoácidos hidrofóbicos y está codificado por el exón 16 y el extremo 5' del exón 17. Por último, el dominio citoplásmico del RLDL está constituido por 50 residuos de aminoácidos codificado por la región 3' restante del exón 17 y el extremo 5' del exón 18 ¹.

La producción de RLDL está estrechamente regulada por un sofisticado mecanismo de retroalimentación que controla la transcripción del RLDL en respuesta a variaciones en la concentración de esteroides intracelulares y la demanda celular de colesterol. 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 e incluye tres repeticiones directas imperfectas de 16pb cada una. Las repeticiones 1 y 3, localizadas entre las posiciones -188 a -196 y -130 a -145, respectivamente; contienen sitios de unión para el factor de transcripción Sp1 que contribuye a la expresión basal del gen, la cual requiere contribución de la repetición 2, localizada entre las posiciones -146 a -161, para una mayor expresión. Por tanto, el RLDL está regulado transcripcionalmente cuando la concentración intracelular de esteroides es baja, por la proteína 1 de unión al elementos reguladores por esteroides (SREBP-1), incrementándose ésta al actuar como factor de transcripción ¹.

Además, en el promotor entre las posiciones -110 a -94 y solapándose con una secuencia de la caja TATA-like, existe un elemento cis independiente de regulación de esteroides llamado SIRE. El promotor presenta dos cajas TATA situadas entre las posiciones -101 y -116. Además, se han descrito los elementos FP1 y FP2 que contienen elementos esenciales para la inducción máxima de la transcripción, éstos están localizados entre las posiciones -218 a -238 y -268 a -280, respectivamente ¹.

Por último, se ha identificado un elemento rico en CT que se encuentra en la secuencia R3 e interactúa con el transactivador hnRNP K, una ribonucleoproteína nuclear que reconoce el elemento en la cadena sencilla y activa la transcripción del gen RLDL ¹.

1.3. Síntesis

El RLDL se sintetiza como precursor de 120kDa en el retículo sarcoendoplásmico. Posteriormente, pasa al aparato de Golgi donde es glicosilado, aumentando su peso molecular a 160 kDa, formándose el receptor maduro que alcanza la superficie celular, donde las apoB y apoE se unen a través de su dominio extracelular a este receptor, con la consecuente internalización del complejo lipoproteína-receptor formado ¹.

1.4. Transporte intracelular de las LDL por endocitosis

La estructura cristalográfica del dominio extracelular del RLDL sugiere que el dominio extracelular del RLDL a pH neutro adopta una conformación lineal extendida (conformación abierta) que favorece las interacciones entre las repeticiones de unión al ligando y las LDL. Posteriormente, tras la unión del ligando, los receptores se agrupan en hendiduras recubiertas por clatrin. Tras producirse la invaginación, las vesículas de endocitosis formadas se fusionan para dar lugar a los endosomas. En el medio con pH ácido y baja concentración del ion calcio del endosoma, los RLDL experimentan un cambio conformacional de modo que LR4 y LR5 establecen una interacción física con YWTD, presente en el dominio homólogo al EGFP, quedando el receptor en su conformación cerrada. Este cambio conformacional pH-dependiente del RLDL promueve la liberación de la LDL. Tras fusionarse los endosomas con los lisosomas que contienen enzimas de degradación, las LDL se liberan en el lisosoma para su degradación y posterior señal de reciclaje del RLDL a la superficie celular. Por lo general, los RLDL son internalizados y reciclados varias veces ².

Las apolipoproteínas B-100 se hidrolizan para dar aminoácidos libres, mientras que los ésteres de colesterol de las LDL son hidrolizados por la lipasa ácida liberando el colesterol. El colesterol liberado de las LDL regula su concentración intracelular por un sistema de retroinhibición. Este colesterol suprime la síntesis de RLDL, activa el colesterol ácido transferasa (ACAT) que esterifica el colesterol permitiendo su depósito, además, suprime la transcripción del gen de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), impidiendo la síntesis de *novo* de colesterol ².

Las estatinas, que actualmente son los fármacos hipolipemiantes más prescritos, actúan inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa que es la enzima limitante en la síntesis de *novo* de colesterol, activando el mecanismo dependiente de esteroides de la vía SREBP-2, lo

que aumenta la expresión de los RLDL y, por tanto, la captación de LDL circulante. Todo esto da como resultado una disminución de la síntesis de *novo* de colesterol y una disminución del colesterol LDL ³.

El RLDL también está regulado post-traduccionamente por la proteína-convertasa similar a la subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), que es una proteasa que participa en la degradación del RLDL en los hepatocitos. La inhibición de PCSK9 permite reducir el número de receptores que van a ser degradados y aumentar así su densidad en la superficie celular, con la subsiguiente reducción del colesterol plasmático. Esto ha servido como punto de partida de estudio para el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales humanizados que inactivan la PCSK9, aunque se siguen realizando estudios de morbi-mortalidad actualmente ⁴.

2. Mutaciones del receptor LDL

2.1. Tipos

De forma natural pueden producirse defectos en los procesos de transcripción, postranscripción, traducción y postraducción. Las mutaciones del RLDL se han clasificado según el comportamiento fenotípico de la proteína mutante, y se pueden diferenciar cinco tipos, asociados con mutaciones localizadas en una región del gen que codifica un dominio particular de la proteína. Éstos se explican a continuación:

La mutación de clase I, llamada de "alelos nulos" debido a que no hay síntesis de proteínas. Este tipo de mutaciones se sitúan en la región promotora donde se encuentran los elementos que controlan la transcripción del gen. Se pueden producir por deleciones en la zona promotora produciendo cambios en el marco de lectura, mutaciones sin sentido, mutaciones en los sitios de corte y empalme o reordenamientos cromosómicos, de manera que no se produce ARN mensajero (ARNm), pudiendo generarse un ARNm anormal o de tamaño normal pero en una concentración reducida. Esta mutación es una de las más graves ⁵.

En las mutaciones de clase II, el defecto se encuentra en el transporte intracelular de la proteína hacia la superficie celular, debido a que no tiene una estructura tridimensional adecuada después de ser sintetizada y se mantienen bloqueadas, completa o parcialmente en el proceso de transporte entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, diferenciándose

dos subclases. En la subclase 2A, el receptor es sintetizado pero es bloqueado en el transporte entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, por lo que el receptor no llega a la superficie celular; y la subclase 2B, en la que el transporte del receptor a la superficie celular es retardado o parcialmente bloqueado. La mayoría de mutaciones que causan esta clase de defecto se localizan en los exones que codifican para el dominio de unión del receptor o en la región de homología con el EGFP y son debidas a mutaciones sin sentido o pequeñas deleciones ⁵.

En las mutaciones de clase III, los RLDL son sintetizados y transportados a la superficie celular pero son incapaces de unirse a las LDL. Este tipo de mutaciones se debe a reordenamientos en los residuos de cisteína en el dominio de unión al receptor o deleciones repetidas en el dominio similar al EGFP ⁵.

En las mutaciones de clase IV, el receptor une las LDL pero hay un defecto en la reagrupación de éstos en las hendiduras recubiertas por clatrin, por lo que no se produce la internalización. Las mutaciones de este tipo se encuentran en los exones 16, 17 y 18. Existen dos subclases: 4A y 4B. La subclase 4A, ve afectada solamente la región citoplásmica de la proteína; mientras que en la subclase 4B, el defecto también incluye la región de anclaje a la membrana celular, en este caso la proteína es secretada ⁵.

En la mutación de clase V, o de reciclaje, los receptores son capaces de unir las LDL, de reagruparse en las hendiduras recubiertas por clatrin y ser internalizados. Una vez dentro del endosoma, los receptores son incapaces de disociarse de las LDL. Este tipo de mutaciones se encuentran en el dominio homólogo al EGFP ⁵.

Entre las mutaciones localizadas en la zona del promotor del gen RLDL, hay constancia de varias mutaciones que se localizan en esta región y que afectan a la función del RLDL. Se han descrito mutaciones 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 en la actividad transcripcional. Todas estas mutaciones tienen relación con la hipercolesterolemia familiar (HF), sin embargo, los cambios que producen las mutaciones externas a las zonas de regulación sugiere que aunque podrían tener cierta influencia sobre los niveles de colesterol, su efecto no es suficiente para considerarse causa del fenotipo HF ⁶.

3. Hipercolesterolemia familiar: como consecuencia de la mutación del RLDL

3.1. Epidemiología

Merece especial mención la hipercolesterolemia familiar (HF), existiendo variabilidad en la concentración de LDL plasmáticas entre los diferentes individuos debido a factores diversos como el tipo de mutación, alteraciones en otros genes del metabolismo lipídico, el sexo, la edad o la dieta. Recientemente, se ha estudiado la aplicación de una nueva técnica de secuenciación masiva (NGS) para el diagnóstico molecular de la HF, ya que la técnica más utilizada para la detección de mutaciones en el ADN es el Método Sanger. En el anterior estudio, se observó cómo, efectivamente, la mayor proporción de mutaciones se encuentran en el gen RLDL, mientras que en los genes APOB, LDLRAP1 y PCSK9 es minoritaria la proporción de mutaciones⁸. Esto es un punto a tener en cuenta para la detección y el cribado de la HF en la adolescencia y aun más en la infancia, ya que los individuos que padecen HF tienen 100 veces más riesgo de desarrollar ECV de forma prematura, por lo que el diagnóstico precoz es importante para mejorar el pronóstico y la evolución a largo plazo³.

La HF presenta dos formas, la heterocigótica (HFHe), siendo el trastorno hereditario más frecuente, con una prevalencia de 1/250-500 individuos; mientras que la forma homocigota (HFHo), presenta una prevalencia de 1/160000-300000 individuos según últimos datos publicados¹⁷.

Al tratarse de una enfermedad hereditaria las repercusiones en el metabolismo de lípidos aparecen desde edades muy tempranas. Los niños con HFHo presentan un elevado riesgo de desarrollar enfermedades coronarias antes de los 20 años si no son tratados, éstos pacientes presentan elevadas concentraciones plasmáticas de c-LDL desde el nacimiento. Por otro lado, los niños con HFHe tienen niveles de c-LDL tres veces más altos que los no afectados, manifestándose enfermedades coronarias prematuras en la edad adulta¹⁷.

3.2. Métodos de diagnóstico

Para el diagnóstico completo de la HF, es necesario realizar una anamnesis profunda, interrogando por las alteraciones lipídicas al caso índice y a los parientes cercanos. La distribución bimodal en los niveles de colesterol junto a una transmisión vertical, sumando además los signos clínicos, como los xantomas tendinosos y el arco corneal antes de los 45

años, apoyará el diagnóstico clínico de HF que siempre debe ser confirmado mediante un estudio genético ²⁶.

En la población española existe una gran heterogeneidad mutacional del RLDL, esto fue descrito por Palacios et al. ⁷, encontrándose en el gen RLRL la mayor parte de mutaciones que causan HF, alrededor de un 90%; mientras que la proporción es minoritaria en los otros genes implicados, el porcentaje restante.

Actualmente, se usan varios métodos de diagnóstico molecular para la detección de mutaciones en los genes relacionados con la HF, incluyendo la secuenciación didesoxi, secuenciación basada en arrays (en caso de un número relativamente limitado de mutaciones en la población) o la cromatografía líquida de desnaturalización de alto rendimiento (DHPLC) y el análisis de fusión (*melting analysis*). Por otro lado, para la detección de grandes zonas de deleciones, se utiliza la amplificación por sonda múltiple (MLPA). La gran desventaja de los métodos de secuenciación basadas en el Método Sanger es que requiere mayor tiempo y mano de obra, esta desventaja es remediada por la secuenciación masiva de nueva generación (NGS), con la que se pueden analizar múltiples genes de una vez. La NGS puede secuenciar todos los genes asociados a la HF en una sola carrera de secuenciación, los 18 exones del gen RLDL entre ellos; aunque la NGS es más indicada para el estudio de casos índice, mientras que para el estudio de casos familiares, donde se busca mutaciones ya conocidas, el Método Sanger es más adecuado ⁸.

Se han encontrado mutaciones de todo tipo: de cambio de aminoácido o "missense", de codón de parada o "nonsense", de ajuste o "splicing", de cambio de pauta de lectura o "frameshift", mutaciones en pauta o "inframe" y deleciones e inserciones que se distribuyen a lo largo de todo el gen. En España, varios grupos han analizado el gen del RLDL en pacientes diagnosticados clínicamente de HF, y hasta la fecha se han identificado más de 160 mutaciones distintas, muchas de las cuales no han sido descritas en otros países. Por ello, en nuestro país se dispone de un "biochip" comercial, llamado *Lipochip*, que analiza en paralelo todas las mutaciones encontradas y por tanto permite hacer un diagnóstico genético preciso, rápido y de forma sencilla ²⁶.

3.3. Tratamiento farmacológico y medidas higiénico-dietéticas

La HFHo es la expresión de máxima severidad, recomendándose iniciar el tratamiento lo más pronto posible para retrasar la aparición de enfermedades CV. El objetivo terapéutico general es un c-LDL plasmático $< 130\text{mg/dl}$ a partir de los 14 años y $< 160\text{mg/dl}$ en los menores de 14 años, excepto si hay otro factor de riesgo CV o antecedentes de enfermedad coronaria muy prematura en un progenitor, en estos casos el objetivo debe ser un c-LDL $< 70\text{mg/dl}$ ¹⁸.

Estos objetivos son muy difíciles de alcanzar, debiéndose realizar tratamiento hipolipidemiante oral lo más precoz posible a partir de los 2 años, a pesar de ello las reducciones de c-LDL van a ser muy moderadas siendo necesario someter a los niños a LDL-aféresis, obteniéndose un descenso adicional de entre el 55-70% de c-LDL cuando se emplea semanalmente o cada 2 semanas en niños con HFHo a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años ³.

Entre los fármacos empleados para el tratamiento de la HFHo destacan las estatinas, ya mencionadas, las cuales se deben mantener para retrasar el efecto rebote en el aumento del c-LDL tras la LDL-aféresis. Además, la ezetimiba o las resinas se emplean como fármacos hipolipemiantes de segunda línea y habitualmente se administran combinados con estatinas, estando indicado la ezetimiba en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas ¹⁹.

Muchas personas con HF no son capaces de lograr una reducción suficiente en los niveles de c-LDL, por lo que esta necesidad insatisfecha ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias para la reducción adicional del c-LDL. Por un lado, los inhibidores de la PCSK9 (evolcumab), descritos anteriormente, comienzan a ser bastante empleados en la práctica clínica para el tratamiento de la HFHo. Por otro lado, las nuevas terapia para el tratamiento de la HFHo se basan en el empleo de fármacos como el mipomersen o la lomitapida. El mipomersen, es un oligonucleótido antisentido que se une al ARNm de la apoB, lo que resulta en una disminución de la síntesis de la apoB dando lugar a una disminución de las VLDL a nivel intrahepático y, como consecuencia, del c-LDL. Actualmente, este fármaco no ha sido aprobado por la AEMPS debido a sus numerosos efectos secundarios, aunque si está aprobado para el tratamiento de la HoFH en los Estados Unidos ¹⁹. La lomitapida, es un inhibidor oral de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) en los hepatocitos y en los

enterocitos, lo que bloquea la transferencia de TG a las VLDL en el hígado y a los quilomicrones en el intestino. Este medicamento sí ha sido aprobado por la FDA y la AEMPS para el tratamiento de la HFHo, describiéndose reducciones de c-LDL de hasta el 50, 44 y 38% a las 26, 56 y 78 semanas, respectivamente ²⁰.

Es evidente que una alimentación equilibrada y saludable es clave para el tratamiento de la HFHo en niños y adolescentes, aunque cabe destacar que las recomendaciones dietéticas son insuficientes para el tratamiento de esta patología, siendo necesaria la combinación con diferentes fármacos o tratamientos para alcanzar los objetivos terapéuticos. Se ha observado que la dieta puede reducir entre un 10-15% los niveles de c-LDL, siendo muy variables según el tipo de paciente y el tipo de mutación ¹⁸.

En estos casos, el consumo de grasas se debe limitar a < 30% de las calorías totales ingeridas, actualmente se incide más en la calidad que en la cantidad de las grasas, siendo importante que los ácidos grasos saturados representen < 10%, aunque algunas guías son más estrictas y especifican que debe ser < 7%. Además, cabe destacar lo esencial de un aporte adecuado de energía y nutrientes para mantener un adecuado peso corporal y crecimiento, en el caso de niños y adolescentes. Además de una correcta alimentación, se debe promover un incremento de la actividad física ⁸.

4. Ácidos grasos saturados e hipercolesterolemia familiar

4.1. Tipos de ácidos grasos saturados presentes en la dieta

Las grasas son nutrientes con un aporte energético elevado (9 kcal/g), que vehiculizan muchos nutrientes esenciales como son los ácidos grasos omega 3 y omega 6, además de micronutrientes como la vitaminas liposolubles A, D, E y K. Sin embargo, es importante mantener un equilibrio en la ingesta de los diferentes tipos de grasas que se obtienen de la dieta. 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 las grasas saturadas deben suponer menos de un 10% de esta ingesta, reemplazando éstas por AGPI omega 3 y omega 6 ⁹.

Todas las grasas de procedencia animal son saturadas, exceptuando las procedentes del pescado. También, presentan grasas saturadas los productos lácteos y los productos de bollería industrial fabricados con grasas de origen animal. Todos los AGS contenidos en los alimentos mencionados son de cadena larga. Por otro lado, en el reino vegetal las grasas saturadas se encuentran en los aceites de palma, coco y palmistre, siendo éstos AGS de cadena corta o intermedia ¹⁰. En la siguiente tabla (*Tabla.1.*) se resumen los AGS más comunes en la dieta. Es cierto, que la tendencia es etiquetar los alimentos como "malos" o "buenos" para la salud según modas o estudios realizados hasta la fecha. Actualmente, los huevos, las carnes poco magras y los productos lácteos enteros son considerados popularmente como "malos" para la salud, incrementando el riesgo CV.

Tabla.1.- AGS más comunes en la dieta¹⁰.

Nombre y estructura	Fuente principal
Butírico C 4:0	Leche y mantequilla
Caproico C 6:0	Leche y mantequilla
Caprílico C 8:0	Leche y aceite de coco
Cáprico C 10:0	Leche, aceite de coco, aceite de palma
Láurico C 12:0	Aceite de coco, aceite de palma
Mirístico C 14:0	Aceite de coco, aceite de palma, otros aceites vegetales
Palmítico C 16:0	Todas las grasas
Esteárico C 18:0	Grasas animales, cacao
Araquídico C 20:0	Aceite de cacahuete

Es importante tener en cuenta que el ser humano es capaz de producir todos los AGS de forma endógena, lo que pone en entredicho la importancia real de los AGS de la dieta, debido al efecto inflamatorio que producen y a su contribución a la aparición de ECV. Además, habría que tener en cuenta que no todos los AGS suponen un RCV.

Los AGS de cadena corta presentes en los productos lácteos enteros, según recientes estudios ¹¹, son considerados como protectores contra las ECV o, en su defecto, carentes de efecto al respecto, ya que éstos dan una asociación inversa o inexistente. Otro punto a tratar, es la ingesta rica de AGS de cadena larga, que se obtienen a través de las grasas procedentes de la carne, recomendándose preferentemente el consumo de carnes magras y cuidando el tipo de tratamiento culinario de éstas. El conjunto de estudios disponibles indica que el consumo de carne roja no elaborada y carne roja elaborada no es beneficioso para la salud CV, ya que

la ingesta de AGS de cadena larga provoca una elevación de la lipemia posprandial en comparación con los AGS de cadena corta que no producen cambios significativos ¹². Por otro lado, la presencia de AGS de procedencia vegetal es poco común en la dieta mediterránea, aunque merece especial mención el aceite de palma, muy presente en alimentos procesados y que produce un efecto similar al de las carnes rojas ¹⁰.

Además, es importante tener en cuenta que existe una interacción entre el colesterol dietético y los ácidos grasos, aunque éste tiene menos efecto del que se piensa, ya que su absorción a nivel intestinal es escasa, aunque sí es verdad que las grasas saturadas de origen animal generalmente se asocian al colesterol dietético en los mismos alimentos. Sin embargo, las grasas saturadas de origen vegetal, aunque presentan una importante acción aterogénica, al elevar el c-LDL, en éstas no existe colesterol dietético, al ser éste un producto exclusivamente animal. El ácido láurico, uno de los más abundantes en la dieta, es el AGS que más aumenta los niveles de c-LDL, seguido del ácido mirístico y el ácido palmítico. Por otro lado, el ácido esteárico puede producir un leve descenso en los valores de c-LDL ¹⁴.

4.2. Mecanismo de acción de los AGS sobre el RLDL

Desde estudios realizados en el siglo XX ^{21,23,24,25}, 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.

Los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasia lipídica consisten en la regulación de la expresión génica de proteínas clave en el metabolismo lipídico. Esta regulación se efectúa mediante factores de transcripción que se activan en respuesta a variaciones de las concentraciones celulares de AG, colesterol y ácidos biliares. Dentro de estos factores debe destacarse los SREBP, que se activan en respuesta a la disminución del contenido celular de colesterol y regulan la expresión de multitud de genes implicados en la homeostasia lipídica, así como los receptores nucleares LXR (*liver X receptor*), FXR (*farnesoid X receptor*) y PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), que forman heterodímeros con el también receptor nuclear RXR (*retinoid X receptor*) para regular la expresión génica ¹³.

Los AGS disminuyen el número de receptores hepáticos de LDL afectando de esta manera a la depuración de las lipoproteínas. La disminución de la expresión génica del RLDL

a nivel hepático lleva a un aumento de las LDL circulantes y por ende del colesterol total y LDL. Los AGS, sobre todo de C10:00 a C18:00, aumentan la actividad de la familia de proteínas que se unen al factor de transcripción de elementos reguladores de esteroides (SREBP) y como consecuencia aumenta la transcripción de genes lipogénicos (FAS, SDC-1)¹⁰. La repercusión sobre el RLDL es que las grasas de la dieta aumentan, en lugar de disminuir, la expresión del ARNm de SREBP, produciéndose la activación de la transcripción del gen RLDL, lo que sugiere que la regulación del RLDL por la grasa de la dieta se produce independientemente de SREBP²².

Anteriores estudios dilucidaban que los ácidos grasos de la dieta regulaban la expresión del RLDL en gran parte a nivel del ARNm de éste²¹. Los estudios humanos realizados sugieren que el aumento del c-LDL durante el consumo de AGS refleja una disminución en la eliminación de las LDL en hiperlipemias, relacionado con la actividad del RLDL; y un aumento de la tasa de producción de LDL en normolipemias (c-LDL < 100mg/dl). Esta doble explicación es apoyada por datos de varios modelos animales donde los AGS han sido el foco de atención²³. 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-LDL¹⁴.

Por tanto, la dieta ejerce un papel importante en las concentraciones de c-LDL en los sujetos con HF, pudiendo explicar hasta un 20% de esta concentración el contenido en grasas saturadas de la dieta, aunque existen diferencias entre los sujetos. Esta elevación atribuida a la reducción de la expresión del RLDL hepático, junto con el defecto genético que presentan, hace que en sujetos con esta enfermedad la repercusión sobre el colesterol plasmático sea muy superior en comparación con individuos sanos²⁶.

CONCLUSIONES

1. La HF, un tipo de hipercolesterolemia con elevado riesgo cardiovascular, es producida por una alteración genética cuya detección debería realizarse en la infancia para prevenir la morbi-mortalidad en la edad adulta. Los niños con HFHo precisan tratamiento intensivo farmacológico a dosis máximas junto con LDL-aféresis. Aunque por otro lado, se debe fomentar de forma precoz en los niños hábitos de estilo de vida saludables.

2. Se ha comprobado que un elevado consumo de AGS altera la expresión genética del RLDL. Cuando se producen mutaciones en este receptor, la alta ingesta de AGS supone un factor de riesgo añadido. Aun así, los valores elevados de c-LDL en los individuos con HFHo, no se debe a unos malos hábitos alimentarios y es necesario emplear fármacos hipolipemiantes con el objetivo de disminuir los niveles séricos de colesterol total y c-LDL.

3. Los fármacos más utilizados para tratar la HF, como las estatinas o los inhibidores de la PCSK9, no actúan sobre la causa de la enfermedad y se basan en mecanismos 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 esta gravemente alterada en pacientes que padecen HFHo.

4. El intestino tiene una capacidad de absorber prácticamente el 100% de los TGs presentes en la grasa de la dieta, mientras que la absorción del colesterol se limita a un 40% aproximadamente. Por tanto, 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 estos individuos con HFHo.

5. Como conclusión general, 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

1. De Castro-Orós I, Pocoví M, Civiera F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *Appl Clin Genet*. 2010 Aug; 5(3):53-64.
2. Gu HM, Zhang DW. Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *J Biomed Res*. 2015 Sep;29(5):356-361.
3. Plana N, et al. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investiga Arteriosclerosis*. 2017;29:129-140.
4. Tío MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;57(1):7-32.
5. Sharifi M, Futuna M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolemia. *Curar Cardiol Rep*. 2017 May;19(5):44.
6. De Castro-Orós I, Balado-Carrancio A, Pampín S, Palacios L, Plana N, Aguirre de Cubas, Martorell E, Puzo J, Stef M, Masana L, Civiera F, Rodríguez-Rey JC, Pocoví M. Análisis funcional de mutaciones en el promotor de LDLR y su relación con la hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscl* 2011; 23:119-124.
7. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221:137-142.
8. Martínez-Barrios E, Martínez-Puchol AI, Roset A, Zambón D, Clària J, Bernal M. Aplicación de la secuenciación masiva de nueva generación al diagnóstico molecular de la hipercolesterolemia familiar. *Laboratorio Clínico* 2015;8:8-18.
9. Royo-Bordonado MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosúa R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública*. 2016 Nov; 90:1-24.
10. Torrejón C, Uauy R. Calidad de grasas, arterioesclerosis y enfermedad coronaria: efectos de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans. *Rev Med Chile* 2011; 139: 924-931.

11. Berciano S y Ordavás JM. Nutrición y salud cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2014;67:738-747.

12. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. Prog Lipid Res. 2013 Oct;52(4):446-464.

13. Daimiel L, Vargas T, Ramírez de Molina A. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. Electrophoresis 2012;33:2266-2289.

14. Kris-Etherton PM, Fleming JA. Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. Adv Nutr. 2015 May 15;6(3):326-337.

15. Cenarro A, de Castro-Orós I, Civeira Murillo F. Genetic hypercholesterolemia. Medicine 2013;11(40):2396-2401.

16. Gonzalo-Calvo D, Revuelta-López E, Llorente-Cortés V. Mecanismos básicos. Regulación y aclaramiento de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Clínica Invest Arterioscl 2013;25:194-200.

17. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425-2437.

18. Moráis P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria. 2015; 47:56-65.

19. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. Curr Cardiol Rep. 2015 Dec;17(12):109.

20. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013;381:40-6.

21. Horton JD, Cuthbert JA, Spady DK. Dietary fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels. J Clin Invest. 1993;92(2):743-749.

22. Dorfman SE, Lichtenstein AH. Dietary fatty acids differentially modulate messenger RNA abundance of low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and microsomal triglyceride transfer protein in Golden-Syrian hamsters. *Metabolism*. 2006;55(5):635-641.

23. Hayes KC, Khosla P, Hajri T, Pronczuk A. Saturated fatty acids and LDL receptor modulation in humans and monkeys. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4-5):411-418.

24. Wollet LA, Spady DK, Dietschy JM. Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. *J Lipid Res*. 1992;33(1):77-88.

25. Hayes KC, Khosla P. Dietary saturated fatty acids and LDL receptor activity. *J Nutr*. 1996;126(4):1000-1003.

26. Mata P. Hiperlipemias y riesgo cardiovascular. *Monocardio*. 2004;2(6):59-106.