La lipoproteína(a) transporta especies de triglicéridos asociadas con la aparición de enfermedades cardiovasculares

Comentado por: Josep Ribalta Vives

Referencia completa: Kaloyan Takov, Sider Penkov, Raimund Pechlaner, Eyad Elbahtety, Li Ern Yap, Lukas Schmidt, Sarah E Berry, Wendy L Hal, Bhawana Singh, Johann Willeit, Stefan Kiechl, Sotirios Tsimikas, Stefan R Bornstein, Maria Fedorova, Manuel Mayr. **Lipoprotein(a) carries triglyceride species associated with incident cardiovascular disease.** Atherosclerosis, 2026; 420

Enlace: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(26)01232-3/fulltext

Resumen

La lipoproteína(a) (Lp(a)) es un factor de riesgo causal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, aunque las características moleculares responsables de su aterogenicidad no están completamente definidas. Este estudio investiga si la Lp(a) nativa transporta una firma específica de triglicéridos (TG), su estabilidad metabólica y su posible relación con el riesgo cardiovascular. Los autores combinaron inmunocaptura de Lp(a) con proteómica y lipidómica, estudios mecanísticos en células HepG2 y análisis de muestras pre- y postprandiales. Finalmente, exploraron la relación entre las especies de TG asociadas a Lp(a) y la incidencia de eventos cardiovasculares en 623 participantes del estudio Bruneck.

La Lp(a) plasmática mostró un enriquecimiento en apoE, confirmado mediante diferentes aproximaciones experimentales. Los TG constituyeron una fracción importante de su carga lipídica, aproximadamente el 27% del contenido lipídico molar. La Lp(a) producida in vitro presentó características compatibles con una partícula enriquecida en TG, aunque respondió menos que otras partículas con apoB a modificaciones agudas de la disponibilidad de TG. Además, a diferencia del lipidoma plasmático, la composición lipídica de la Lp(a) permaneció relativamente estable durante el periodo postprandial. La eliminación de Lp(a) del plasma redujo significativamente 35 especies lipídicas, 32 de ellas TG, incluyendo TG(52:3) y TG(52:4), previamente asociados con enfermedad cardiovascular incidente. La magnitud de la depleción de TG se correlacionó con la atenuación del riesgo cardiovascular tras ajustar por Lp(a). Para demostrarlo utilizan la cohorte prospectiva Bruneck (n=623), con 83 eventos durante 5.356 personas-año. Para 13 TG disponibles tanto en Bruneck como en el experimento anterior, estudian cuánto cambia su asociación con eventos cardiovasculares al ajustar estadísticamente por Lp(a). Cuanto más se eliminaba un determinado TG al retirar experimentalmente la Lp(a), más se atenuaba su riesgo cardiovascular al ajustar por Lp(a). Esto sugiere que parte de la asociación de determinadas especies de TG con riesgo cardiovascular podría corresponder a TG transportados por Lp(a).

En conjunto, estos resultados muestran que la Lp(a) transporta una firma específica y relativamente estable de TG y sugieren que algunas de estas especies podrían contribuir a la asociación entre Lp(a) y riesgo cardiovascular, ampliando su caracterización más allá de la concentración de partículas y sugiriendo que su composición lipídica podría contribuir a definir su heterogeneidad biológica y clínica.

sea Sociedad Española de Arteriosclerosis

Comentario

Más allá de la concentración de Lp(a): ¿importa también lo que transporta?

La lipoproteína(a) (Lp(a)) se ha consolidado como un factor de riesgo cardiovascular causal, determinado fundamentalmente por la genética y relativamente independiente de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, seguimos tendiendo a considerarla de una manera quizás excesivamente simple: como una partícula similar a LDL a la que se encuentra unida la apo(a), y cuyo riesgo cardiovascular depende principalmente de su concentración plasmática, olvidando su composición en colesterol o fosfolípidos oxidados, entre otras moléculas. El trabajo de Takov et al., publicado en *Atherosclerosis*, introduce un matiz interesante a esta visión al demostrar que la composición lipídica de la Lp(a), y concretamente su contenido en triglicéridos (TG), podría aportar información adicional sobre su potencial aterogénico.

Utilizando inmunocaptura de Lp(a) en condiciones diseñadas para preservar la partícula nativa, combinada con proteómica y lipidómica, los autores demuestran que la Lp(a) contiene una cantidad relevante de TG. De hecho, los TG constituyeron aproximadamente el 27% del contenido lipídico molar, siendo la segunda clase lipídica más abundante después de los ésteres de colesterol. Además, identificaron consistentemente apoE asociada a Lp(a), lo que refuerza la existencia de características compartidas con las lipoproteínas ricas en TG.

Dos observaciones resultan especialmente interesantes. En primer lugar, el lipidoma de la Lp(a) parece ser relativamente estable durante el periodo postprandial, en marcado contraste con las importantes modificaciones que experimentan los TG plasmáticos. Esto sugiere que los TG asociados a Lp(a) no representan simplemente un reflejo de la trigliceridemia circulante. En segundo lugar, al eliminar Lp(a) del plasma se redujeron significativamente 35 especies lipídicas, 32 de ellas TG, con un enriquecimiento en especies poliinsaturadas y de cadena larga. Entre ellas se encontraban TG (52:3) y TG (52:4), previamente relacionados con enfermedad cardiovascular incidente.

La conexión clínica procede del estudio prospectivo de Bruneck. Para las especies de TG identificadas como asociadas a Lp(a), la magnitud de su eliminación al retirar Lp(a) se correlacionó con la atenuación del riesgo cardiovascular después de ajustar por la concentración de Lp(a) (rho=0,73; p=0,007). Aunque estos resultados no permiten establecer causalidad, plantean una idea atractiva: a igual concentración de Lp(a), no todas las partículas tienen necesariamente el mismo significado biológico.

Esta observación adquiere especial interés tras conocerse los resultados *top-line* del ensayo Lp(a)-HORIZON. Pelacarsen redujo sustancialmente la Lp(a), pero el estudio no alcanzó su objetivo primario de reducción de eventos cardiovasculares. Los resultados completos, no conocidos en el momento de escribir este comentario, serán necesarios para interpretar adecuadamente este hallazgo. Por tanto, sería prematuro concluir que la Lp(a) no constituye una diana terapéutica válida. Más bien, el resultado invita a profundizar en qué componentes o propiedades de la partícula explican su asociación causal con la enfermedad cardiovascular y cuáles son modificados efectivamente por cada intervención.

En este contexto, el trabajo de Takov et al. resulta oportuno porque desplaza parcialmente la pregunta desde “¿cuánta Lp(a) tenemos?” hacia “¿qué tipo de Lp(a) tenemos?”. Apo(a), fosfolípidos oxidados, apoE y ahora determinadas especies de TG podrían configurar diferentes fenotipos de Lp(a) con distinto potencial aterogénico. Si estos resultados se confirman en cohortes más amplias y en estudios de intervención, la caracterización cualitativa de la partícula podría complementar en el futuro a su concentración plasmática y contribuir a explicar parte de la heterogeneidad del riesgo asociado a Lp(a).

Enlace al artículo
https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(26)01232-3/fulltext