

Unidad de Lípidos

Líneas de investigación

Línea 1: Caracterización bioquímica de las dislipemias

Las concentraciones de las lipoproteínas plasmáticas pueden verse alteradas por la disfunción de diversas moléculas implicadas en el metabolismo de estas partículas, anomalías que suelen incrementar el riesgo de padecer aterosclerosis o causar otros trastornos patológicos. Esta línea pretende caracterizar el perfil de lípidos y apolipoproteínas así como la alteración funcional subyacente a los distintos estados dislipémicos. También se evalúa la eficacia de los tratamientos hipolipemiantes participando en el desarrollo de ensayos clínicos. Para ello, se colabora con diversos Servicios asistenciales del Hospital Ramón y Cajal y con grupos de otros centros.

Palabras clave: dislipemias primarias, dislipemias secundarias, colesterol, triglicéridos, apolipoproteínas, receptor de LDL, lipasas.

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Gómez-Coronado D, Álvarez J.J., Entrala A., Olmos J.M., Herrera E., Lasunción M.A. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;147:167-176.

de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999;18:227-231

Maldonado Castro G.F., Escobar-Morreale H.F., Ortega H., Gómez-Coronado D., Balsa Barro J.A., Varela C., Lasunción M.A.. Effects of normalization of GH on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 2000;53:313-319.

Recalde D, Vélez-Carrasco W., Civeira F., Cenarro A., Gómez-Coronado D., Ordovás J.M., Pocoví M.. Enhanced fractional catabolic rate of apo A-I and apo A-II in heterozygous subjects for apo A-I_{Zaragoza} (L144R). *Atherosclerosis* 2001;154:613-623.

Recalde D, Cenarro A., Civeira F., Gómez-Coronado D., García-Otín A.L., Pocoví M.. Analysis of apolipoprotein A-I, lecithin:cholesterol acyltransferase and glucocerebrosidase genes in hypoalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2002;163:49-58.

Gómez-Coronado D, Entrala A, Álvarez JJ, Ortega H, Olmos JM, Castro M, Sastre A, Herrera E, Lasunción MA. Influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma vitamin A and vitamin E levels. *Eur J Clin Invest* 2002;32:251-258

Gagné C, Guadet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group (Lasunción MA.et al.). Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:r101-r107

Recalde D, A. Cenarro, F. Civeira, D. Gómez-Coronado, A.L. García-Otín y M. Pocoví. Analysis of apolipoprotein A-I, lecithin:cholesterol acyltransferase and glucocerebrosidase genes in hypoalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2002;163:49-58.

Garcés C, Benavente M, Lasunción MA, Ortega H, Nájera G, de Oya M. Gender-specific effects of apo E genotype on plasma lipid levels in a population-based

Garcés C, Benavente M, Ortega H, Rubio R, Lasunción MA, Rodríguez Artalejo F, Fernández Pardo J, de Oya M. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants to plasma lipid levels in children. *Pediatric Res* 2002;52:873-878

Castillo S, Reyes G, Tejedor D, Mozas P, Suárez Y, Lasunción MA, Cenarro A, Civeira F, Alonso R, Mata P, Pocoví M; Spanish group of FH.. Double mutant [N543H+2393del9] allele in the LDL receptor gene in Familial Hypercholesterolemia: Effect on plasma cholesterol levels and cardiovascular disease. *Hum Mutat* 2002;20:477-483

Suárez Y, Lasunción MA. Comparación de dos ensayos funcionales del receptor de LDL para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2002;14:123-134

Suárez Y, Fernández C, Gómez-Coronado D, Ferruelo AJ, Dávalos A, Martínez-Botas J, Lasunción MA. Synergistic upregulation of low density lipoprotein receptor activity by tamoxifen and lovastatin. *Cardiovasc Res* 2004;64:346-355

Ortega H, Castilla P, Gómez-Coronado D, Garcés C, Benavente M, Rodríguez Artalejo F, de Oya M, Lasunción MA. Apolipoprotein E genotype influence on plasma fat-soluble antioxidants in Spanish children. *Am J Clin Nutr* 2005;81:624-632

Garcés C, Cano B, Granizo JJ, Benavente M, Viturro E, Gutiérrez-Guisado J, de Oya I, Lasunción MA, de Oya M. Insulin and HOMA in Spanish prepubertal children. Relationship with lipid profile. *Clin Biochem* 2005;38:920-924

Royo-Bordonada MA, Garcés C, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, Lasunción MA, Rodríguez-Artalejo F, Fernández O, de Oya M, on behalf of the investigators of the Four Provinces Study. Saturated fat in the diet of Spanish children: relationship with the anthropometrical, alimentary, nutritional and lipid profiles. *Public Health Nutr* 2006;9:429-435

Fernández Riestra FA, Garcés C, Lahoz C, Lasunción MA, Castilla P, Viturro E, Cano B, de Oya M. Metabolic adaptation in the crew of the Hesperides on their Antarctic journey. *Nutr Metab Cardiovasc* 2006;16:494-499

Viturro E, de Oya M, Lasunción MA, Gorgojo L, Martín Moreno JM, Benavente M, Cano B, Garcés C. Cholesterol and saturated fat intake determine the effect of asette polymorphisms at *ABCG5/ABCG8* genes on lipid levels in children. *Genet Med* 2006;8(9):594-599

Garcés C, Cano B, Lasunción MA, Mangas A, Benavente M, de Oya I, Studer A, de Oya M. Dehydroepiandrosterone sulfate and high density lipoprotein-cholesterol levels in overweight children. *Obesity* 2007;15:1147-1154

Línea 2: Metabolismo del colesterol y ciclo celular

El colesterol es esencial para la proliferación de las células de mamíferos. Hemos demostrado que ante la deficiencia de colesterol, las células responden de diferente manera según la actividad de las vías de respuesta al estrés, deteniendo el ciclo celular bien en G1 o en G2/M. En este último caso, la deficiencia de colesterol afecta la actividad de Cdk1-ciclina B y, con ello, la transición a de G2 a M, y la citocinesis. A su vez, estos efectos pueden conducir a cambios en al diferenciación de las células de la línea mieloide. Nuestro interés actual es examinar los mecanismos de tipo regulador que suceden tras la alteración de la homeostasis intracelular del colesterol (por inhibición de la biosíntesis de colesterol, la captación del colesterol de las lipoproteínas o el tráfico intracelular del colesterol) que conducen a la parada del ciclo celular.

Palabras clave: colesterol, ciclo celular, ciclinas, RT-PCR, citometría de flujo

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

- Martínez-Botas J, Suárez Y, Reshef A, Carrero P, Ortega H, Gómez-Coronado D, Teruel JL, Leitersdorf E, Lasunción MA. Impact of different LDL-receptor mutations on the ability of LDL to support lymphocyte proliferation. *Metabolism* 1999;48:834-839
- Martínez-Botas J, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Cholesterol starvation decreases p34^{cdc2} kinase activity and arrests the cell cycle at G2. *FASEB J* 1999;13:1359-1370
- Martínez-Botas J, Ferruelo AJ, Suárez Y, Fernández C, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Dose-dependent effects of lovastatin on cell cycle progression. Distinct requirement of cholesterol and non-sterol mevalonate derivatives. *BBA Mol Cell Biol L* 2001;1532:185-194
- Suárez Y, Fernández C, Ledo B, Ferruelo AJ, Martín M, Vega MA, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Differential effects of ergosterol and cholesterol on Cdk1 and SRE-driven transcription: Sterol specificity for cell cycle progression in human cells. *Eur. J. Biochem* 2002;269:1761-1771
- Fernández C, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by Δ^{22} -unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol Δ^{24} -reductase in mammalian cells. *Biochem J* 2002;366:109-119
- Fernández C, Lobo MVT, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Cholesterol is essential for mitosis progression and its deficiency induces polyploid cell formation. *Exp Cell Res* 2004;300:109-120
- Fernández C, Martín M, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Effects of distal cholesterol biosynthesis inhibitors on cell proliferation and cell cycle progression. *J Lipid Res* 2005;46:920-929
- Suárez Y, Fernández C, Ledo B, Martín M, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Sterol stringency of proliferation and cell cycle progression in human cells. *BBA-Mol Cell Biol L* 2005;1734:203-213
- Fernández C, Suárez Y, Lasunción MA. Lovastatin-induced PC-12 differentiation is associated with RhoA/RhoA kinase pathway inactivation. *Mol Cell Neurosci* 2005;29:591-602
- Sánchez-Martín CC, Dávalos A, Martín-Sánchez C, de la Peña G, Fernández-Hernando C, Lasunción MA. Cholesterol starvation induces differentiation of human leukemia HL60 cells. *Cancer Res* 2007;67:3379-3386

Línea 3: Control de la homeostasis celular del colesterol.

El mantenimiento de un adecuado contenido celular de colesterol es crucial para la fisiología celular. Para ello las células cuentan con sistemas reguladores, como son las vías de los SREBP y de LXR, que, en respuesta a cambios en las concentraciones celulares de esteroides, modifican la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, como son el del receptor de LDL, enzimas de la biosíntesis de colesterol y la lipogénesis y moléculas implicadas en la excreción de colesterol. Por otra parte, la distribución del colesterol entre las distintas membranas celulares también es esencial para la célula, y ya no solo para el correcto funcionamiento de sus distintos orgánulos, sino también para el de los propios sistemas de control de la homeostasis del colesterol. Por ello la célula cuenta con distintos mecanismos de transporte intracelular de colesterol. En esta línea estamos investigando el efecto de la manipulación del contenido celular de colesterol y otros esteroides, así como del tráfico intracelular de los mismos sobre la regulación de la expresión de distintos genes implicados en el metabolismo del colesterol.

Palabras clave: metabolismo del colesterol, receptor de LDL, transporte intracelular de esteroides, expresión génica

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Martínez-Botas, J., Suárez, Y., Ferruelo, A. J., Gómez-Coronado, D., and Lasunción, M. A. Cholesterol starvation decreases p34(cdc2) kinase activity and arrests the cell cycle at G2. *FASEB J* 1999;13:1359-1370.

Martínez-Botas, J., Ferruelo, A. J., Suárez, Y., Fernández, C., Gómez-Coronado, D., and Lasunción, M. A. Dose-dependent effects of lovastatin on cell cycle progression. Distinct requirement of cholesterol and non-sterol mevalonate derivatives. *BBA-Mol Cell Biol L* 2001;1532:185-194.

Fernández C, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by Δ^{22} -unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol Δ^{24} -reductase in mammalian cells. *Biochem J* 2002;366:109-119

Suárez Y, Fernández C, Gómez-Coronado D, Ferruelo AJ, Dávalos A, Martínez-Botas J, Lasunción MA. Synergistic upregulation of low density lipoprotein receptor activity by tamoxifen and lovastatin. *Cardiovasc Res* 2004;64:346-355

Dávalos A, Fernández-Hernando C, Cerrato F, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Gómez-Cordovés C, Lasunción MA. Red Grape Juice Polyphenols Alter Cholesterol Homeostasis and Increase LDL-Receptor Activity in Human Cells In Vitro. *J Nutr* 2006;136:1766-1773

Suárez S, González-Santiago L, Zarich N, Dávalos A, Aranda JF, Alonso MA, Lasunción MA, Rojas JM, Muñoz A. Plitidepsin cellular binding and Rac1/JNK pathway activation depend on membrane cholesterol content. *Mol Pharmacol* 2006;70:1654-1663

Sánchez-Martín CC, Dávalos A, Martín-Sánchez C, de la Peña G, Fernández-Hernando C, Lasunción MA. Cholesterol starvation induces differentiation of human leukemia HL60 cells. *Cancer Res* 2007;67:3379-3386

Línea 4: Metabolismo del colesterol y procesos inflamatorios.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que producen unos efectos beneficiosos muy superiores a los esperados de una reducción en los niveles de colesterol. Estos fármacos inhiben la vía de síntesis de colesterol a nivel de la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa por lo que, además de reducir la síntesis endógena de colesterol, el tratamiento da lugar a una reducción de la disponibilidad de múltiples intermediarios de esta vía de síntesis. En nuestro laboratorio hemos abierto una nueva línea de estudio encaminada a conocer el papel que desempeñan estos intermediarios de la vía del mevalonato en procesos inflamatorios. El bloqueo con estatinas de esta vía de síntesis de colesterol nos ha permitido establecer que determinados isoprenilos son reguladores de la activación de la enzima caspasa-1, una enzima que procesa las proformas de IL-1 β e IL-18 a sus formas activas. Por tanto los intermediarios de la vía del mevalonato jugarían un importante papel no solo en el proceso inflamatorio de la placa de ateroma sino también en otras patologías inflamatorias tales como el síndrome de hiper IgD, o en la activación de una respuesta inmune protectora contra patógenos intracelulares, tales como *Mycobacterium tuberculosis*. En el momento actual seguimos estudiando el papel de caspasa-1 en enfermedades inflamatorias, en el contexto de la regulación de su actividad por isoprenoides.

Palabras clave: Estatinas, isoprenoides, colesterol, inflamación, Th1/Th2, *Mycobacterium tuberculosis*.

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Montero MT, Hernández O, Suárez Y, Matilla J, Ferruelo A, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition stimulates caspase-1 and Th1-cytokine release in peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis* 2000;153:303-313

Carpeño G, Montero MT, Matilla J, Teruel JL, Moro C, Lasunción MA. Efecto del tratamiento con simvastatina sobre la respuesta inmune de los linfocitos T en

pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigótica. Clin Invest Arteriosclerosis 2004;16:141-150

Montero MT, Matilla J, Gómez-Mampaso E, Lasunción MA. Geranylgeraniol regulates negatively caspase-1 autoprocessing. Implication in the Th1 response against *Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 2004;173:4936-4944

Línea 5: Estudio de la expresión y regulación de las actividades lipásicas de los tejidos en modelos fisiológicos y patológicos.

La lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa sensible a las hormonas (HSL) son dos triglicérido hidrolasas claves en la captación y movilización de los lípidos, respectivamente. HSL también hidroliza ésteres de colesterol y así aporta colesterol a las células para la síntesis de hormonas esteroideas y la proliferación celular. Estas enzimas se regulan de forma diferente en los distintos tejidos y se desconoce su función en algunos de ellos. Nuestro interés principal se centra en el estudio de la regulación de la actividad y la expresión de la proteína y el mRNA de estas dos lipasas en diferentes tejidos de rata, ratón y humanos en modelos de gestación, lactancia, diabetes, obesidad, alcohol, infusión de glucosa, patologías tumorales, regeneración de testículo y ratones HSL -/- .

Palabras clave: LPL, HSL, gestación, lactancia, feto, diabetes, cáncer.

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Dolnikoff, M, Martín-Hidalgo A, Machado UF, Lima FB, Herrera E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. Int J Obesity 2001;25:426-433

Lobo MV, Huerta L, Teixeira E, Ruiz-Velasco N, de la Cueva P, Celdrán A, Martín-Hidalgo A, Vega MA, Bragado R. Localization of the lipid receptors CD36 and CLA-1 in the human gastrointestinal tract: towards the identification of receptors mediating the intestinal absorption of dietary lipids. J Histochem Cytochem 2001;49:1253-1260

Blanco-Dolado L, Martín-Hidalgo, A. and Herrera, E. Streptozotocin-induced diabetes decreases mammary gland lipoprotein lipase activity and messenger ribonucleic acid in pregnant and nonpregnant rats. Int. J. Experimental Diab. Res 2002;3:61-68

Álvarez N, Martín-Hidalgo A, Huerta L, Caso E, Moyano A, Lobo MVT, Conde I, Fraile B, Paniagua R, Arenas MI. Normal and pathological human testes express hormone-sensitive lipase (HSL). Rev Oncol 2002;4 (Supl. 1): 1-179

Arenas MI, Lobo MVT, Caso E, Huerta L, Paniagua R, Martín-Hidalgo A. Normal and pathological human testes express hormone-sensitive lipase and the lipid receptors CLA-1/SR-BI and CD36. Human Pathology 2004;35:34-42

Martín-Hidalgo A, Huerta L, Álvarez N, Alegría G, Lobo MVT, Herrera E. Expression, activity and cellular localization of hormone-sensitive lipase in rat mammary gland during pregnancy and lactation. J Lipid Res 2005;46:658-668

Teruel T, Hernández R, Rial E, Martín-Hidalgo A, Lorenzo M. Rosiglitazone up-regulates lipoprotein lipase, hormone-sensitive lipase and uncoupling protein-1, and down regulates insulin-induced fatty acid synthase gene expression in brown adipocytes of Wistar rats. Diabetologia 2005;48:1180-1188

Línea 6: Obesidad y adipogénesis

La obesidad es una enfermedad cada vez más frecuente en países desarrollados. La OMS ha declarado la obesidad como un problema de características epidémicas desde 1990 y constituye un problema de salud pública por su asociación con patologías como la enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus o ciertos tipos de tumores. Esto justifica el interés por el estudio de los mecanismos que conducen a esta patología. La adipogénesis es un proceso complejo acompañado de cambios coordinados en la morfología, en la sensibilidad hormonal así como en la expresión génica. Estos cambios están regulados por una serie de factores de transcripción. El colesterol en la membrana es componente fundamental de los "lipid rafts/caveolas", dominios donde se concentran numerosos receptores y otras proteínas que participan en la señalización celular. En la actualidad estamos analizando el papel de los esteroides en la adipogénesis. Por otra parte, mediante la aplicación de microarray, tanto comerciales como de elaboración propia, estamos analizando la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico en pacientes con obesidad mórbida.

Palabras clave: obesidad, adipogénesis, lipid raft/caveolas, expresión génica, metabolismo del colesterol, esteroides, microarrays

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Martínez-Botas, J., Anderson, J. B., Tessier, D., Lapillonne, A., Chang, B. H., Quast, M. J., Gorenstein, D., Chen, K. H., and Chan, L. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in Lepr(db/db) mice. *Nat Genet* 2002;26:474-479.

Saha PK, Kojima H, Martínez-Botas J, Sunehag AL, Chan L. Metabolic adaptations in the absence of perilipin: Increased beta-oxidation and decreased hepatic glucose production associated with peripheral insulin resistance but normal glucose tolerance in perilipin-null mice. *J Biol Chem* 2004;279:35150-35158

Suárez S, González-Santiago L, Zarich N, Dávalos A, Aranda JF, Alonso MA, Lasunción MA, Rojas JM, Muñoz A. Plitidepsin cellular binding and Rac1/JNK pathway activation depend on membrane cholesterol content. *Mol Pharmacol* 2006;70:1654-1663

Garcés C, Cano B, Lasunción MA, Mangas A, Benavente M, de Oya I, Studer A, de Oya M. Dehydroepiandrosterone sulfate and high density lipoprotein-cholesterol levels in overweight children. *Obesity* 2007;15:1147-1154

Línea 7: Peroxidación lipídica y su prevención por flavonoides y otros antioxidantes.

La peroxidación lipídica se ha propuesto como uno de los fenómenos que subyacen en la aterosclerosis. Se estudian in vitro las acciones antioxidantes de los flavonoides sobre células y lipoproteínas, así como los efectos de la ingesta de flavonoides sobre marcadores de peroxidación y la capacidad de defensa antioxidante en enfermos con elevado riesgo cardiovascular. El estudio se extiende a otros grupos de la población general para relacionar estos parámetros con factores ambientales y genéticos.

Palabras clave: flavonoides, vitaminas antioxidantes, peroxidación, lipoproteínas, arteriosclerosis, apo E.

Técnicas empleadas (ver [PDF](#))

Publicaciones representativas:

Carrero P, Ortega H, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Flavonoid-induced ability of minimally modified low-density lipoproteins to support lymphocyte proliferation. *Biochem Pharmacol* 1998; 55:1125-1129

Gómez-Coronado D, Entrala A, Álvarez JJ, Ortega H, Olmos JM, Castro M, Sastre A, Herrera E, Lasunción MA. Influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma vitamin A and vitamin E levels. *Eur J Clin Invest* 2002;32:251-258

Ortega H, Coperías JL, Castilla P, Gómez Coronado D, Lasunción MA. Liquid chromatographic method for the simultaneous determination of different lipid soluble antioxidants in human plasma and low density lipoproteins. *J Chromatogr B* 2004;803:249-255

Ortega H, Castilla P, Gómez-Coronado D, Garcés C, Benavente M, Rodríguez Artalejo F, de Oya M, Lasunción MA. Apolipoprotein E genotype influence on plasma fat-soluble antioxidants in Spanish children. *Am J Clin Nutr* 2005;81:624-632

Castilla P, Echarri R, Dávalos A, Cerrato F, Ortega H, Teruel J, Fernández Lucas M, Gómez-Coronado D, Ortuño J, Lasunción MA. Concentrated red grape juice consumption exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in hemodialysis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006;84:252-262

Dávalos A, Fernández-Hernando C, Cerrato F, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Gómez-Cordovés C, Lasunción MA. Red Grape Juice Polyphenols Alter Cholesterol Homeostasis and Increase LDL-Receptor Activity in Human Cells In Vitro. *J Nutr* 2006;136:1766-1773