

Functional activities of HDL particles in acute myocardial infarction: dissection of the roles of proteome vs. Lipídome components

FABIANA HANNA RACHED

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Junior

Programa de Cardiologia

Resumo

Rached FH. *Atividades funcionais das partículas de HDL no Infarto Agudo do Miocárdio: Dissecção dos papéis de componentes proteoma vs lipidome.* Bolsa de Doutorado em Ciência e Cardiologia pela Universidade de São Paulo e Université Pierre & Marie Curie - Universidade de Paris VI. 2013.

Baixos níveis plasmáticos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) são achados frequentes no quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) e são bons marcadores de recorrência de eventos cardiovasculares. A HDL apresenta múltiplas atividades ateroprotetoras e é altamente heterogênea em sua estrutura, composição e função. A funcionalidade da HDL não é refletida através de medições clínicas de rotina de HDL-C e pode ser um biomarcador mais informativo do risco cardiovascular quando comparados ao HDL-C. No entanto, as possíveis relações entre as modificações na composição lipídica molecular e a funcionalidade das subpopulações das partículas de HDL em indivíduos normolipidêmicos e em pacientes com infarto agudo do miocárdio não estão completamente compreendidas.

Plasmas e soros foram obtidos de sujeitos saudáveis e normolipidêmicos (n=14) e de pacientes com IAM com elevação do segmento ST (IAMCSST) nas primeiras 24 horas após o diagnóstico (n=16). Foram fracionados por ultracentrifugação com gradiente de densidade para isolar cinco subpopulações principais de HDL (as de maior tamanho e menor densidade: HDL2b, HDL2a e as de menor tamanho e maior densidade: HDL3a, HDL3b e

HDL3c). O efluxo de colesterol celular foi avaliado em células THP-1 e a atividade antioxidante foi avaliada in vitro contra a peroxidação lipídica da LDL (oxidação da LDL de referência isolada ou em presença das HDL3b, HDL3c e HDLtotal); o lipidoma da HDL foi analisado por LC/MS/MS.

Em indivíduos normolipidêmicos, o conteúdo do lisofosfatidilcolina e dos fosfolípidos com carga negativa (fosfatidilserina e ácido fosfatídico) aumentou progressivamente conforme o aumento da densidade das partículas de HDL, enquanto que o conteúdo de ceramida e esfingomiélinea reduziu. As atividades biológicas das subpopulações de HDL, como a capacidade de efluxo de colesterol em células THP-1 e a atividade antioxidante para a oxidação da LDL, foram predominantemente associadas às pequenas, densas e ricas em proteínas HDL3. A heterogeneidade no lipidoma HDL foi correlacionada à funcionalidade de HDL.

Os pacientes com IAM apresentaram baixos níveis de HDL-C (-31%, $p < 0.001$) e alto grau de inflamação, (determinado pelos acentuados níveis plasmáticos de proteína C-reativa, *Resumo* amilóide A sérica e interleucina-6) em comparação com controles pareados para idade e sexo. Nos pacientes, HDL total e suas subpopulações exibiram menor capacidade de efluxo de colesterol em células THP-1 (até -33%, $p < 0.001$, com base em unidade de massa de fosfolípidos) vs controles. HDL total e as subpopulações pequenas e densas HDL3b e HDL3c dos pacientes com IAM exibiram redução da atividade antioxidante (até -68%, $p < 0.05$, com base em unidades de massa de HDL) vs controles. As subpopulações de HDL no IAM apresentaram redução em apo A-I (até -23%, $p < 0,01$) e enriquecimento em SAA (até 11,8 vezes, $p < 0.05$). No, IAM, HDL total e os seus subpopulações estavam enriquecidas em dois lípidos bioativos, pró-inflamatórios (lisofosfatidilcolina até 3,0 vezes, $p < 0.01$) e ácido fosfatídico (até 8,4 vezes, $p < 0.01$), tais alterações foram mais pronunciadas na pequena densa, subfração HDL3b. Curiosamente, tais importantes alterações no proteoma e no lipidome estavam intimamente correlacionadas à funcionalidade da HDL.

A análise da estrutura-função nestes estudos, portanto, revela que (i) o lipidoma da HDL pode impactar fortemente a funcionalidade ateroprotetora em indivíduos normolipidêmicos, (ii) a carga do lipidome da HDL sofre profundas alterações no meio inflamatório do IAM, e (iii) tais modificações,

juntamente com alterações concomitantes no proteoma da HDL, podem ter implicação direta na funcionalidade da HDL, diminuída na fase inicial do IAM.