

11 DE MAYO DE 01

Proyecto para mejores drogas reductoras del colesterol

Una mejor estrategia para desarrollar drogas más eficaces que reduzcan el colesterol puede surgir de los primeros estudios sobre el mecanismo estructural por el cual las drogas estatinas, extensamente prescritas, tales como Lipitor y Zocor, reducen el colesterol.

En un artículo publicado en el número del 11 de mayo, de 2001, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), [Johann Deisenhofer](#), quien se encuentra en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern, y la colega Eva S. Istvan, publicaron datos de cristalografía de rayos X que muestran cómo seis compuestos distintos de estatina se encajan en el sitio activo de la enzima HMG-CoA reductasa (HMGR). La HMGR cataliza un paso clave en la producción de colesterol.

Luego de producir cristales de la proteína HMGR unida a cada una de las estatinas, Deisenhofer e Istvan pasaron un haz de rayos X a través de los cristales. Analizando el patrón de difracción creado a medida que los rayos X rebotaban contra los átomos de los cristales, los científicos dedujeron las estructuras tridimensionales de las drogas unidas a HMGR.

Deisenhofer e Istvan encontraron que las estatinas se unen al sitio activo de HMGR—la región catalítica de las enzimas que unen sustancias biológicas—y evitan que la enzima produzca una molécula que es crucial para la síntesis del colesterol. Los estudios también demostraron que las estatinas no bloquean una región adicional del sitio activo de HMGR, sugiriendo que las drogas podrían mejorarse. Las estatinas que ataquen más eficientemente a HMGR, podrían resultar ser mejores reductoras de la actividad enzimática.

Deisenhofer e Istvan estudiaron la compactina (también conocida como mevastatina), la simvastatina (Zocor), la fluvastatina (Lescol), la cerivastatina (Baycor), la atorvastatina (Lipitor) y la rosuvastatina (Crestor). La simvastatina y otras dos drogas no estudiadas—lovastatina (Mevacor) y pravastatina (Pravachol)—se asemejan mucho a la compactina, que no se encuentra en uso clínico.

“Aunque estas drogas se pueden mejorar”, dijo Deisenhofer, “esto no es imperioso dado que los inhibidores conocidos funcionan bastante bien”.

Deisenhofer acentuó que él y sus colegas emprendieron estos estudios para aprender más sobre cómo funciona la vía de síntesis del colesterol, a nivel molecular. “Estaba claro que las estatinas compiten con uno de los sustratos por la unión a la enzima”, dijo Deisenhofer. “Pero no sabíamos si todos los compuestos se unen de la misma manera y cómo afectan la estructura de la enzima”.

Los científicos dividieron a las estatinas en dos grupos, basándose en su estructura. Las estatinas tipo 1 incluían lovastatina, pravastatina y simvastatina; y las estatinas tipo 2 incluían fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina y rosuvastatina.

“Estructuralmente son muy diferentes”, dijo Istvan, quien anteriormente era estudiante de doctorado del laboratorio de Deisenhofer y ahora es becaria postdoctoral en el laboratorio del investigador del HHMI, Daniel Goldberg, en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis. “Las estatinas tipo 1 generalmente son más pequeñas, tienen un área superficial más pequeña y menos interacciones con HMGR”, dijo. “Los inhibidores tipo 2 son más grandes y forman más interacciones con el sitio activo de la enzima. A pesar de que todos los compuestos inhiben bien a la enzima, las estatinas tipo 2 tienen más interacciones con el sitio activo y parecen ser mejores inhibidores”.

Uno de los descubrimientos más significativos, dijo Istvan, fue que las estatinas no sólo compiten con el sustrato normal en el sitio activo de la enzima. También alteran la conformación de la enzima cuando se unen a su sitio activo. Esto evita que HMGR logre una estructura funcional. “El cambio en la conformación del sitio activo, que antes no entendíamos, hace que estas drogas sean muy eficaces y específicas”, dijo Istvan.

Istvan y Deisenhofer descubrieron que ninguna de las estatinas afectaba una segunda región importante en la enzima HMGR. “A partir de las estructuras que hemos determinado, tenemos una indicación de que las nuevas estatinas pueden ser desarrolladas de forma tal que ocupen una segunda cavidad cerca del sitio activo, que ahora no es ocupada por las drogas existentes”, dijo Istvan. La cavidad vacía es la porción de la enzima que se une a un segundo sustrato—una molécula que contiene energía, llamada NADPH, que impulsa la reacción catalítica de la enzima—.

“Podría ser posible producir una droga más específica que encaje en las dos cavidades e interactúe aún más firmemente con la enzima”, dijo Istvan.

Deisenhofer enfatizó, sin embargo, que la estrecha unión entre las estatinas y la enzima no completaría la historia. “Se sospecha que los efectos de las estatinas no sólo se deben a la inhibición de HMGR, sino que también se

deben a interacciones con otras proteínas totalmente diferentes”, dijo. “Es muy poco lo que se sabe sobre estas posibles interacciones, y podrían esperarnos algunas sorpresas que harían una gran diferencia en los efectos clínicos de las distintas estatinas”. Las publicaciones en la literatura científica indican que las estatinas también pueden afectar el crecimiento de los vasos sanguíneos, la formación ósea y el sistema inmune, dijo Deisenhofer.

Ahora que Deisenhofer y sus colegas entienden cómo interfieren las estatinas con HMGR, están comenzando a concentrarse en cómo HMGR detecta la concentración de colesterol en la circulación sanguínea. “En la actualidad no se tiene una buena idea de cómo ocurre ésta detección”, dijo. “Es un elemento crítico en la regulación de HMGR y también en la regulación de la expresión de varios genes que reaccionan a los cambios en la concentración de colesterol”.