

01 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Nuevas drogas podrían ser más efectivas para reducir el colesterol

Investigadores han descubierto dos blancos de ataque para una nueva generación de drogas que reducen el colesterol, las que debieran permitir una mayor precisión en el manejo de los niveles de colesterol

Investigadores han descubierto dos blancos de ataque para una nueva generación de drogas que reducen el colesterol, las que debieran permitir una mayor precisión en el manejo de los niveles de colesterol.

"Estábamos realizando una búsqueda del tesoro triple: encontrar posibles ligandos para estos receptores huérfanos, encontrar sus genes diana y caracterizar sus funciones biológicas."

— David J. Mangelsdorf

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, David J. Mangelsdorf y su colega Joyce J. Repa, un asociado al HHMI en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, han inactivado la incorporación de colesterol en ratones, usando una droga que apunta a los receptores claves que gobiernan el colesterol. Sus experimentos también revelan cómo los receptores, LXR y FXR, controlan los genes que regulan el equilibrio corporal del colesterol. Científicos de Tularik Inc., en South San Francisco, y Ligand Pharmaceuticals, en San Diego, también colaboraron en la investigación que fue publicada en el número del 1 de septiembre de 2000, de la revista *Science*.

"Previo a este trabajo, sólo había indicios de que existía un mecanismo mediado por proteínas para la incorporación de colesterol", dijo Mangelsdorf. "Creíamos que el proceso no era solamente una absorción pasiva a través de la membrana celular, pero necesitábamos pruebas para apoyar esta idea. Aunque los resultados de estos estudios en ratones son prometedores, queda un largo camino por andar antes de que estos compuestos puedan ser considerados para ensayos clínicos humanos".

Una pista clave de que la incorporación de colesterol está activamente regulada, surgió de los estudios que demuestran que los ratones pueden evitar

selectivamente absorber los esteroides ingeridos de vegetales, que tienen una estructura química similar al colesterol. Una segunda pista provino de la observación de que las cepas de ratas y de ratones difieren en su capacidad de absorber el colesterol, lo que sugiere que hay un componente genético que controla el metabolismo del colesterol.

Mangelsdorf dijo que el trabajo actual de su equipo no comenzó como búsqueda acerca del mecanismo de la incorporación de colesterol, sino como un intento para identificar compuestos de tipo hormonales-llamados ligandos-que activan a LXR y FXR. Estos dos receptores nucleares huérfanos son proteínas que tienen la capacidad de activar genes en el núcleo, pero sus disparadores seguían siendo desconocidos, de ahí el término "huérfano".

"Estábamos realizando una búsqueda del tesoro triple: encontrar posibles ligandos para estos receptores huérfanos, encontrar sus genes diana y caracterizar sus funciones biológicas", dijo Mangelsdorf.

En trabajos previos, los científicos habían demostrado que LXR y FXR estaban implicados en la eliminación del exceso de colesterol y en la regulación de los ácidos biliares. Cuando el grupo anuló los genes LXRs en ratones, encontraron que LXR controlaba a una enzima clave que producía los ácidos biliares a partir del colesterol. Los ácidos biliares son generados para sacar el exceso de colesterol y para acelerar la absorción de colesterol, haciéndolo más soluble.

"Una lección importante que nos queda es que dado que pudimos demostrar que estos receptores nucleares tenían acciones muy directas y específicas en el equilibrio del colesterol, son blancos excelentes para que las drogas afecten los niveles del colesterol", dijo Mangelsdorf. "Como muchos otros receptores nucleares semejantes, son afectados por drogas que pueden ser tomadas oralmente e ir directamente a los receptores".

El paso siguiente del grupo era ver si la activación de LXR o FXR podía afectar la incorporación de colesterol. A pesar de que, inicialmente, los científicos no tenían una droga que activara ya sea a LXR o a FXR, sabían que el compuesto LG268 activaba a RXR, una proteína que es requerida para la actividad de LXR y de FXR. RXR se une a LXR y a FXR, y los ayuda a activar a sus genes diana.

"Drogas como LG268 son especialmente prometedoras dado que ya están siendo consideradas para el uso clínico en la quimioterapia y en la diabetes", dijo Mangelsdorf. "Pero no habían habido motivos para probar el efecto de la droga sobre metabolismo del colesterol, porque nadie sabía nada sobre LXR y FXR. El desarrollo de drogas que activen específicamente a LXR o a FXR puede resultar ser aún más beneficioso".

Cuando Mangelsdorf y sus colegas trataron ratones con LG268, encontraron que la droga bloqueaba totalmente la absorción de colesterol por los animales. "Este era un efecto asombroso y dramático", dijo Mangelsdorf. "Y nos incitó a intentar entender cómo la droga inhibía la absorción de colesterol en el intestino y promovía la excreción del exceso de colesterol".

Realizando extensos experimentos bioquímicos y genéticos, en ratones, los científicos demostraron que LG268 potencia la capacidad de FXR para reprimir un gen crucial para la síntesis de ácidos biliares, reduciendo así la absorción de colesterol al interferir con su solubilidad. También encontraron que LG268 activaba la capacidad de LXR para acelerar la producción de ABC1, un transportador inverso de colesterol que lleva el exceso de colesterol de las células al hígado, para ser excretado.

"Hemos descubierto un mecanismo terapéutico potencial para la regulación de la absorción del colesterol de la dieta y para la reabsorción del colesterol circulante. Además, hemos identificado un mecanismo de transporte de colesterol en el intestino y el transportador potencial que es regulado", dijo Mangelsdorf.

Aunque LG268 induce la síntesis de ácidos grasos-un efecto colateral indeseado-Mangelsdorf cree que puede proporcionar una excelente base para el diseño racional de compuestos semejantes a LG268, pero que no tengan los efectos secundarios. Esta nueva generación de drogas para prevenir la absorción de colesterol, podría funcionar conjuntamente con las drogas actuales que disminuyen el colesterol, que inhiben la síntesis interna de colesterol por parte del cuerpo. Estas drogas que inhiben la síntesis de colesterol, llamadas estatinas, logran un efecto significativo sobre la reducción del colesterol, pero no funcionan en todos los casos ya que el cuerpo continúa absorbiendo el colesterol de la dieta.

"La utilización de ambos tipos de drogas podría producir, en realidad, una pérdida neta de colesterol en el cuerpo", dijo Mangelsdorf. "Supervisando cuidadosamente las dosificaciones de las drogas y los niveles de colesterol, se podría dar exactamente con el nivel de colesterol deseado para una persona".

En futuros trabajos, los científicos apuntarán a mejorar la comprensión de la maquinaria reguladora de LXR y de FXR. También se concentrarán en averiguar cómo funciona ABC1. Al transportar el colesterol fuera de las células, ABC1 también elimina el colesterol de células inmunitarias llamadas macrófagos. Estas células son las culpables de la formación de las placas ateroscleróticas grasas, que obstruyen las arterias y que pueden desencadenar ataques cardíacos. De esta manera, la utilización de drogas para activar a ABC1 puede prevenir la formación de placas, dijo Mangelsdorf.