

Reunión European Lipoprotein Club 2002

La 25.^a Reunión del European Lipoprotein Club (ELC) se celebró como viene siendo habitual en los últimos años en Tutzing, pequeña localidad bávara cerca de Munich (Alemania) entre los días 9 y 12 de septiembre de 2002. Las diferentes sesiones científicas, conferencias y la exposición de paneles tuvieron lugar en la Evangelische Akademie. El número reducido de asistentes favoreció una mayor interacción entre los participantes a esta reunión. Las comunicaciones orales y en forma de póster fueron de excelente nivel.

La conferencia inaugural, que fue impartida por el Dr. David Mangelsdorf (Dallas, TX) y que tuvo por título: "Últimos conocimientos sobre los LXR", fue precedida por un acto informal llevado a cabo por el Dr. Hans Dieplinger en el que le acompañamos en un repaso histórico de los 25 años de histo-

ria de este club. La presente edición del ELC 2002 estaba cargada de simbolismo, no sólo por el cuarto de siglo en el que se viene llevando a cabo una reunión de estas características, sino también para recordar a los que hicieron posible en otro tiempo que esta reunión haya llegado a tener la relevancia internacional que ahora tiene.

En las siguientes páginas los lectores de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS tienen la oportunidad de conocer los resúmenes de algunos de los temas que se trataron en la reunión del ELC.

Josep Julve

Advanced *in vitro* Cell Technologies (Advancell), S.L.
Parc Científic de Barcelona.
C/ Baldiri i Reixac, 10-12. 08028 Barcelona.
www.advancell.net

State of the art lecture

Últimos conocimientos sobre los LXR

Dr. David Mangelsdorf

Howard Hughes Medical Institute, Department of Pharmacology. University of Texas Southwestern Medical Center.
Dallas, TX. EE.UU.

Introducción

El colesterol, los ácidos grasos, vitaminas liposolubles y otros lípidos presentes en nuestra dieta son importantes no sólo desde el punto de vista nutricional, sino también por su papel como precursores de ligandos que se unen a receptores en el núcleo. Los receptores nucleares funcionan como factores de transcripción activados por ligando y regulan la expresión de genes diana que afectan a procesos tan diversos como la reproducción, el desarrollo y el metabolismo en general. Hasta la fecha, se han identificado hasta 48 miembros de esta familia de factores de transcripción en el genoma humano (tabla 1). En esta superfamilia se incluyen no sólo los receptores endocrinos clásicos que actúan como mediadores de la acción de hormonas esteroideas, tiroideas y vitaminas liposolubles A y

D, sino también un gran número de receptores nucleares que reciben el nombre de receptores huérfanos por estar sus ligandos, genes diana y funciones fisiológicas aún por dilucidar. La organización estructural de estos receptores nucleares es similar aunque exista una amplia variabilidad con respecto a la sensibilidad por diferentes ligandos. Con pocas excepciones, estas proteínas contienen dominios de unión a ligandos específicos y aportan la flexibilidad proteica suficiente como para permitir la dimerización del receptor con el receptor huérfano de rexinoides (RXR) de manera simultánea a la unión a secuencias específicas de ADN situadas en la región promotora de genes diana.

Se han descrito hasta dos isoformas diferentes (α y β) (tabla 1). LXR α se expresa principalmente en el hígado, aunque también se encuentra abun-

Tabla 1. La superfamilia de receptores nucleares

Receptores endocrinos	Receptores huérfanos adoptados	Receptores huérfanos
Ligandos: lípidos hormonales con elevada afinidad	Lípidos de la dieta con baja afinidad	Desconocidos
ER α, β	RXR α, β, γ	SF-1
PR	PPAR α, β, γ	LRH-1
AR	LXR α, β	DAX-1
GR	FXR	SHP
MR	PXR/SXR	PNR
RAR α, β, γ	CAR	NGFI-B α, β, γ
TR		ROR α, β, γ
VDR		ERR α, β, γ
EcR		RVR α, β, γ
		GCNF
		HNF-4
		COUP-TF α, β, γ

ER: receptor de estrógenos; PR: receptor de progesterona; AR: receptor de andrógenos; GR: receptor de glucocorticoides; MR: receptor de mineralocorticoides; RAR: receptor de ácido retinoico; TR: receptor de hormona tiroidea; VDR: receptor de vitamina D; EcR: receptor de ecdisona; RXR: receptor huérfano de rexinoides; PPAR: receptor activador de la proliferación peroxisomal; LXR: receptor huérfano hepático; FXR: receptor huérfano de farnesoides; PXR/SXR y CAR: receptores huérfanos de xenobióticos; SF-1: factor esteroideogénico-1; LRH-1: receptor homólogo hepático-1; DAX-1: factor del gen 1 de hiperplasia adrenal sexo-reversible, dosis-dependiente asociado al cromosoma X; SHP: factor corto heterodimérico; PNR: receptor nuclear específico de célula fotorreceptora; NGFI-B: gen B inducible por el factor de crecimiento neuronal; ROR: receptor huérfano emparentado con el receptor de ácido retinoico; ERR: receptor emparentado con el receptor de estrógeno; RVR: receptor Rev-Erb; GCNF: factor nuclear de célula germinal; HNF-4: factor nuclear hepático-4; COUP-TF: factor de transcripción de la región 5' del promotor de la ovoalbúmina de pollo.

dantemente expresado en otros tejidos involucrados en el metabolismo lipídico, entre los que se incluyen tejido adiposo, riñones, intestino, pulmón, adrenales y macrófagos. Por otra parte, la expresión de LXR β es ubicua. La característica común entre ambas isoformas de LXR es que se activan por medio de oxisteroles que se derivan de manera natural a partir de precursores dietéticos.

Papel de LXR α como sensor de lípidos del organismo

Los LXR actúan como sensores de los niveles de colesterol ya que responden a elevadas concentraciones de esteroides y, por consiguiente, transactivan un conjunto de genes que modulan el transporte, catabolismo y eliminación del colesterol (fig. 1). Además, los LXR también regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de los ácidos grasos a través de la regulación de la expresión de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP)-1 (fig. 1). Recientemente, se ha demostrado que la región promotora del gen que codifica el SREBP-1 contiene elementos de respuesta a LXR. Así, en el hígado, LXR induce la expresión de SREBP-1 que es a su vez un receptor nuclear involucrado en la modulación de la síntesis hepática de ácidos grasos. De manera consistente con estos datos, la lipogénesis se encuentra dramáticamente disminuida en ratones deficientes de LXR α . Por otro lado, en la cascada metabólica de LXR, se han identificado como dianas varios transportadores de

esteroides entre los que se incluyen el ABC (*ATP-binding cassette*) A1, ABCG1, ABCG4, ABCG5 y ABCG8. ABCA1 es un transportador monomérico que reside en la membrana plasmática de tejidos tales como el hígado, intestino, placenta, adiposo y bazo. ABCA1 transporta fosfolípidos y colesterol y se cree que es un paso limitante en el transporte reverso de colesterol. Los transportadores diméricos ABCG1, ABCG4, ABCG5 y ABCG8 están probablemente asociados a membranas de orgánulos intracelulares y todos ellos están implicados en el tráfico intracelular de esteroides en macrófagos (en el caso de ABCG1 y quizá ABCG4) y en el hígado y el intestino delgado (en el caso de ABCG5 y ABCG8). En este sentido, mutaciones en los genes ABCA1 y ABCG5/G8 se traducen en alteraciones en el metabolismo de colesterol: enfermedad de Tangier y sitosterolemia. Por esta razón, actualmente se considera que estos genes desempeñan un papel dual en el flujo celular de lípidos a partir de macrófagos, y la secreción biliar y absorción intestinal de esteroides.

Hasta la fecha, aunque aún no se han identificado proteínas de unión citosólicas como genes diana de LXR, una o más proteínas de unión a oxisteroides recientemente descritas pueden ser consideradas como candidatas para ese papel. Recientemente se ha demostrado en roedores que la enzima colesterol 7 α hidroxilasa (CYP7A1) es un gen diana importante de LXR. CYP7A1 codifica una enzima clave en la vía biosintética de ácidos biliares y es una de las

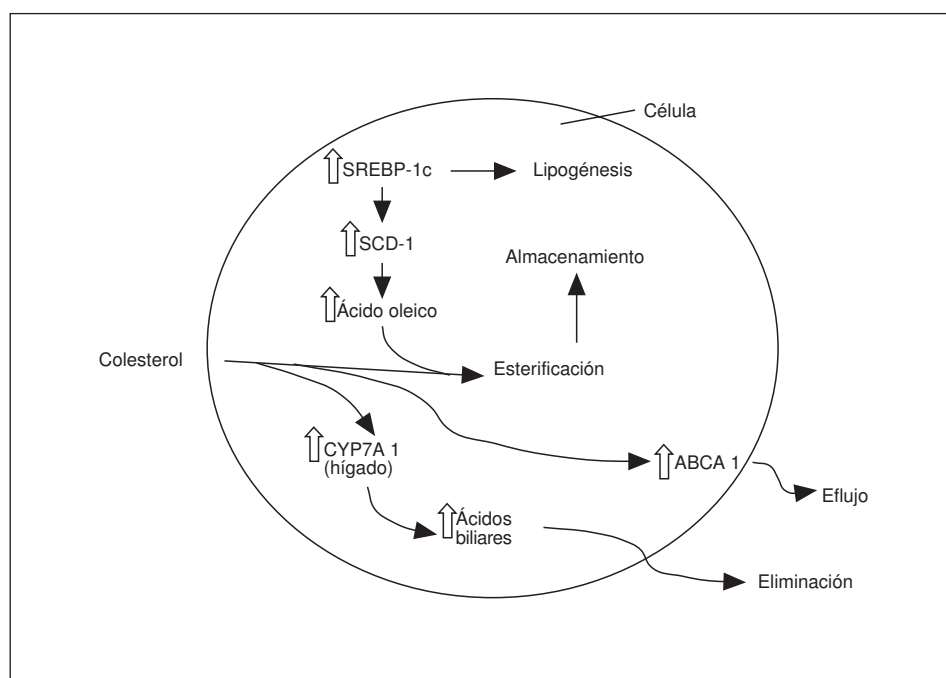


Figura 1. Papel de LXR en el metabolismo lipídico.

principales vías para la eliminación de colesterol del organismo. De acuerdo con estos datos, los ratones deficientes de LXR α son incapaces de aumentar la producción de CYP7A1 y exhiben una acumulación masiva de ésteres de colesterol en hígado. Por el contrario, los ratones deficientes de LXR β no exhiben esta alteración en el metabolismo de los ácidos biliares. Esto último, junto con las diferencias ya mencionadas en el patrón de expresión en tejidos, sugiere que ambas isoformas de LXR pueden presentar papeles biológicos distintos.

Papel de LXR en la aterogénesis

El desarrollo de arteriosclerosis es un proceso a largo plazo que implica el reclutamiento y la activación de diferentes tipos celulares tales como los macrófagos, linfocitos T, células musculares lisas y células endoteliales que desencadenan una respuesta inflamatoria local. El papel que desempeña LXR en el desarrollo de arteriosclerosis ha sido abordado *in vitro* mediante el análisis de la interacción funcional entre las cascadas señalizadoras inducidas por estímulos proinflamatorios y LXR. Para ello, se midió la expresión de genes activados por TNF α u oxisteroles en macrófagos humanos. Los resultados mostraron que la inducción de la transcripción de la metaloproteinas 9 de la matriz por TNF α es antagonizada por la incubación con agonistas de LXR. Por otro lado, TNF α reprime la expresión de ABCA1 y apoE

inducida por agonistas de LXR, mientras que induce la expresión de factor nuclear NF- κ B. A su vez, NF- κ B induce la expresión de citocinas proinflamatorias. Esta interferencia recíproca entre LXR y TNF α ha sido confirmada en ensayos de transfección transitoria con genes activados por LXR y el NF- κ B. Los resultados obtenidos indican que los estímulos inflamatorios controlan la transcripción dependiente de LXR y que los ligandos de LXR tienen actividad antiinflamatoria reprimiendo la expresión de genes, tales como el propio NF- κ B, inducidos por estímulos proinflamatorios.

En consonancia con los estudios *in vitro*, la generación de ratones deficientes de LXR (LXR $^{-/-}$) y el estudio de su fenotipo analizado en un fondo genético deficiente en receptor de LDL (LDL $^{-/-}$) ha permitido el abordaje *in vivo* del efecto de LXR en la aterogénesis. Los resultados obtenidos indicaron que la pérdida de las isoformas α y β de LXR en estos animales resulta en un aumento en la susceptibilidad a desarrollar arteriosclerosis.

Conclusión

Las evidencias *in vitro* e *in vivo* sugieren que, en humanos, la activación de LXR podría reducir el desarrollo de arteriosclerosis y, por tanto, llegar a convertirse en una nueva diana terapéutica por su potencial claramente hipolipemiente y antiinflamatorio en la pared vascular.