

Los receptores nucleares como nuevas dianas terapéuticas para un manejo integral de las dislipemias

A. Rigotti

Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica. Santiago. Chile.

Introducción

La aterosclerosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad en el mundo moderno. Dentro de los múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica, las dislipemias constituyen uno de los más importantes procesos metabólicos proaterogénicos. Basándose en la extensa evidencia epidemiológica, genética, clínica y de intervención, se acepta que diferentes alteraciones lipídicas plasmáticas aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluyendo el aumento en el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el aumento en la fracción de LDL densas y pequeñas, la disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de las concentraciones de triglicéridos. Como consecuencia de estas evidencias, las últimas normas del Programa Nacional del Colesterol de EE.UU.¹ han propuesto valores óptimos de lípidos plasmáticos que son más exigentes con respecto a las recomendaciones previas^{2,3}. Así, actualmente se consideran óptimos las siguientes concentraciones plasmáticas de lípidos: colesterol total < 200 mg/dl, colesterol LDL < 100 mg/dl, colesterol HDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl¹.

A pesar de la mayor exigencia recomendada para los valores óptimos de todos los lípidos plasmáticos, las guías clínicas del Programa Nacional del Colesterol de lo EE.UU. continúan proponiendo como único objetivo terapéutico primario la reducción de las cifras del colesterol LDL hasta alcanzar valores estimados de acuerdo con una es-

tratificación del riesgo cardiovascular de cada paciente particular¹. Esta recomendación principal se basa en los estudios clínicos de prevención primaria y secundaria que han demostrado que la reducción de las concentraciones del colesterol LDL se asocia a una disminución de un 25-30% en la incidencia de nuevos episodios cardiovasculares isquémicos⁴. Sin embargo, estos mismos estudios indican que el 70-75% de los episodios vasculares no logran prevenirse simplemente con una reducción de los valores plasmáticos del colesterol LDL. Esta evidencia indica que el control de otros factores proaterogénicos dislipémicos y no lipídicos debiera tener un impacto significativo en el manejo de la morbilidad asociada a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En concordancia con esta necesidad de una visión y un manejo más integral de los factores metabólicos que predisponen a la aterosclerosis, las nuevas recomendaciones del Programa Nacional del Colesterol de EE.UU. consideran un objetivo secundario la identificación y el control del síndrome metabólico como proceso de alto riesgo aterosclerótico¹. Dentro de los varios elementos que constituyen el síndrome metabólico, tanto la resistencia insulínica como el patrón dislipémico caracterizado por el aumento en la fracción de LDL densas y pequeñas, la disminución del colesterol HDL y el aumento de los triglicéridos destacan por su importancia fisiopatológica. La inclusión de este segundo objetivo de abordaje clínico, junto a la evidencia, cada vez más sólida, de la importancia de otros trastornos lipídicos en la determinación del riesgo de patología cardiovascular, hace muy probable que en un futuro cercano se requiera un enfoque terapéutico más integral para el tratamiento de las dislipemias y de las alteraciones metabólicas asociadas (p. ej., resistencia insulínica), empleando nuevos fármacos que puedan revertir simultáneamente todos estos trastornos metabólicos proaterogénicos.

Correspondencia: Dr. A. Rigotti.
Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica. Santiago. Chile.
Correo electrónico: arigotti@med.puc.cl

Dentro del armamento farmacológico actual, disponemos de varias opciones para el tratamiento de las dislipemias (tabla 1)⁵. Las estatinas tienen un efecto predominante sobre las concentraciones plasmáticas del colesterol LDL, pero son menos eficaces en el control del colesterol HDL y de los triglicéridos. Por otro lado, los fibratos reducen de forma importante las cifras de triglicéridos plasmáticos, pero sólo tienen un efecto moderado sobre el colesterol HDL y mucha menos potencia para disminuir el colesterol LDL. Las resinas se caracterizan por su mayor efectividad para reducir los valores plasmáticos del colesterol LDL, sin producir modificaciones muy importantes en el colesterol HDL, e incluso pueden provocar hipertrigliceridemia. Los compuestos derivados del ácido nicotínico presentan un efecto beneficioso global en el tratamiento de las dislipemias, pero frecuentemente se asocian a efectos colaterales y poca tolerancia, lo cual limita significativamente su aplicación clínica. Por último, la terapia combinada (p. ej., estatinas más fibratos) en sujetos con dislipemias mixtas siempre implica la posibilidad de interacción entre los fármacos hipolipemientes y de éstos con otros fármacos usados en estos pacientes con un mayor riesgo de toxicidad hepática y muscular. Por otro lado, todos estos fármacos carecen de un efecto significativo sobre la resistencia insulínica frecuentemente presente en pacientes con trastornos dislipémicos mixtos. Dadas las limitaciones que existen actualmente en el uso clínico habitual de los fármacos disponibles para el tratamiento de las dislipemias complejas, surge la necesidad del desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas para un manejo más integral y efectivo de las alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico.

Tabla 1. Efecto de los fármacos hipolipemientes sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos

Fármacos	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos
Estatinas	↓ 18-55%	↑ 5-15%	↓ 7-30%
Fibratos	↓ 5-20%	↑ 10-20%	↓ 20-50%
Resinas	↓ 15-30%	↑ 3-5%	(-)/↑
Niacina	↓ 5-25%	↑ 15-35%	↓ 20-50%

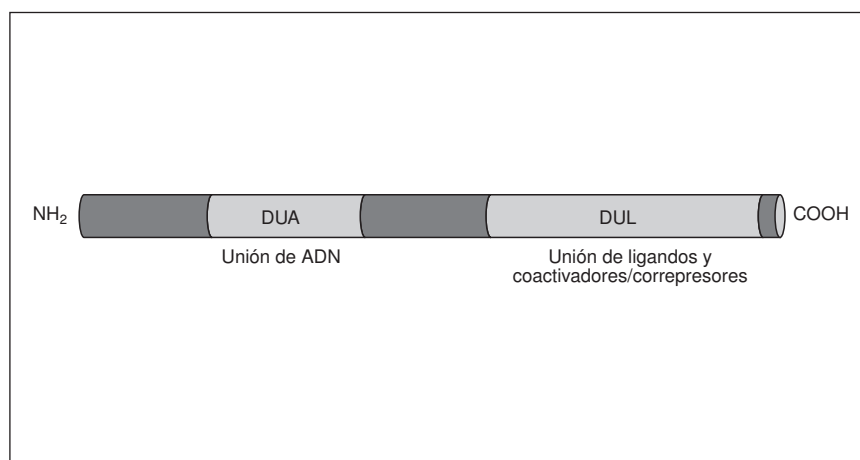
Los receptores nucleares

Una serie de estudios de investigación molecular básica asociada al análisis de enfermedades genéticas del metabolismo lipídico ha llevado al descubrimiento de nuevos genes y de sus respectivos productos proteicos, los cuales pueden convertirse en nuevas dianas terapéuticas.

Uno de los descubrimientos más importantes en esta área ha sido la identificación de nuevas clases de receptores hormonales nucleares que modulan el metabolismo lipídico y que con seguridad permitirán disponer de nuevas alternativas farmacológicas en un futuro cercano⁶⁻⁸. Los receptores hormonales nucleares constituyen una superfamilia de factores transcripcionales que son activados por diferentes ligandos. Estos receptores nucleares tienen una configuración proteica común (fig. 1), caracterizada por un dominio aminoterminal que tiene la capacidad de unirse al ácido desoxirribonucleico (ADN) de la región promotora de múltiples genes, controlando la activación transcripcional de los mismos. Por otro lado, estos receptores presentan en su extremo carboxilterminal un dominio que interactúa con los ligandos específicos y una serie de coactivadores y correpresores que modulan la actividad funcional de estos factores transcripcionales.

Los receptores hormonales nucleares se han clasificado habitualmente en dos grupos: a) los recep-

Figura 1. Estructura proteica básica de los receptores nucleares. Los receptores nucleares tienen una configuración proteica básica caracterizada por un dominio aminoterminal que tiene la capacidad de unirse al ácido desoxirribonucleico (DUA) de la región promotora de múltiples genes controlando la activación transcripcional de los mismos. En la región carboxilterminal, estos receptores presentan un dominio que interactúa con los ligandos específicos (DUL) y una serie de coactivadores y correpresores que modulan la actividad funcional de estos factores transcripcionales.



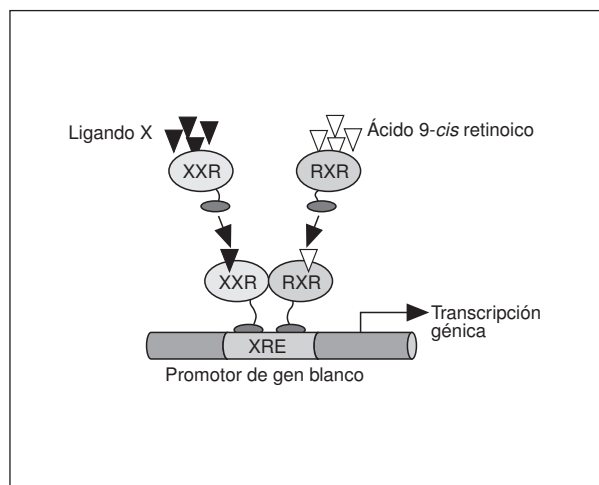


Figura 2. Estructura y función de los receptores nucleares heterodiméricos. Al ser activados por sus ligandos específicos, estos receptores nucleares forman un complejo heterodimérico que resulta de la interacción de dos proteínas independientes: a) el receptor del ácido 9 *cis*-retinoico, denominado RXR, que es el elemento constante del complejo, y b) otra proteína homóloga que determina la respuesta a los ligandos específicos. Una vez formado el complejo heterodimérico, éste interactúa con los elementos de respuestas ubicados en la región promotora de los genes blancos, activa la expresión de los mismos y, en último término, se estimula la síntesis de las proteínas codificadas por dichos genes.

tores nucleares con ligandos conocidos, entre los cuales se incluyen los receptores para hormonas esteroideas, el receptor para la vitamina D y el receptor para las hormonas tiroideas, y b) los receptores nucleares huérfanos, para muchos de los cuales todavía no se han identificado los ligandos endógenos ni exógenos que controlan su actividad transcripcional. Dentro de los receptores nucleares huérfanos, el subgrupo de los receptores heterodiméricos es el más relevante desde el punto de vista de la regulación del metabolismo lipídico (fig. 2).

Tabla 2. Tipos de receptores nucleares relacionados con el metabolismo lipídico

Receptor nuclear	Ligando	Expresión tisular	Blanco metabólico
PPAR	Ácidos grasos	Hígado, tejido adiposo, macrófagos	Ácidos grasos Colesterol
FXR	Sales biliares	Hígado, intestino	Sales biliares
LXR	Oxisteroles	Hígado, intestino, macrófagos	Colesterol Sales biliares
RXR	Ácido 9- <i>cis</i> retinoico	Múltiple	Ácidos grasos Colesterol Sales biliares

Durante su activación por ligandos específicos, estos receptores nucleares forman un complejo heterodimérico que resulta de la interacción de dos proteínas independientes: a) el receptor de ácido 9 *cis*-retinoico, denominado RXR, que es el elemento constante del complejo, y b) otra proteína homóloga que determina la respuesta a los ligandos específicos. Una vez formado el complejo heterodimérico, éste interactúa con los elementos de respuesta ubicados en la región promotora de los genes diana, determinando la activación de la expresión de los mismos y, en último término, la síntesis de las proteínas codificadas por dichos genes.

Hasta la fecha se han descubierto diferentes clases de estos receptores nucleares que tienen un efecto significativo sobre el metabolismo lipídico (tabla 2). El tipo más conocido de esta familia de receptores nucleares son los receptores PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*)^{9,10}, los cuales tienen como ligandos endógenos a ácidos grasos poliinsaturados o productos derivados de los mismos. Los PPAR se expresan de forma abundante en el hígado, el tejido adiposo y los macrófagos, todos tejidos o células clave en el metabolismo lipídico. De hecho, la activación de los PPAR tiene un importante efecto en el metabolismo de los ácidos grasos y del colesterol en el organismo. Un segundo grupo de receptores nucleares está constituido por los receptores LXR (*liver X receptors*)¹¹, para los cuales se ha demostrado que los oxisteroles son los ligandos endógenos. El receptor LXR subtipo α , que también se expresa predominantemente en el hígado, el intestino y los macrófagos, tiene un importante efecto en el control del metabolismo del colesterol, las sales biliares y los triglicéridos cuando es activado por ligandos endógenos o agonistas farmacológicos. Un tercer tipo de receptor nuclear con un importante efecto sobre el metabolismo del colesterol es el receptor FXR (*farnesoid X receptor*)¹², que es activado endógenamente por la presencia de sales biliares en la región hepática e intestinal, regulando el metabolismo y transporte del colesterol y de las sales biliares. Por último, el receptor nuclear RXR¹³, que es activado por el ácido 9 *cis*-retinoico, es el componente común del complejo heterodimérico de esta clase de receptores y determina un efecto generalizado sobre el metabolismo lipídico activando simultáneamente varias de las vías transcripcionales controladas por estos receptores nucleares.

Los receptores nucleares PPAR

De entre de los receptores nucleares más conocidos destacan los PPAR, que inicialmente se identificaron y caracterizaron como los activadores mo-

leculares del efecto proliferador peroxisomal de diferentes compuestos en roedores. Estos receptores constituyen una familia formada por tres grupos separados: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ ^{9,10}. De estas tres clases, el receptor PPAR α fue el primero susceptible de aplicación clínica mediante el desarrollo de los fibratos como fármacos para el tratamiento de las dislipemias. Actualmente, el receptor PPAR γ también se utiliza como diana terapéutica, consecuencia del desarrollo de las tiazolidinedionas, fármacos que han constituido una gran aportación para el tratamiento farmacológico de la resistencia insulínica del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Por último, existe una importante investigación preclínica en curso que ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que actúan como agonistas del receptor PPAR β/δ .

Todos estos receptores nucleares PPAR se expresan en el hígado, el intestino, el tejido adiposo y los macrófagos, todos tejidos y células involucrados en la homeostasis lipídica, donde controlan procesos clave del metabolismo celular del colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas. Para una discusión más detallada del mecanismo de acción y de las vías y los procesos metabólicos modulados farmacológicamente por los fibratos como agonistas del receptor PPAR α , se recomienda remitirse a revisiones especializadas recientes^{14,15}. En este artículo nos centraremos en el análisis de la funcionalidad, regulación metabólica y efecto antiaterogénico derivados de la activación de los receptores PPAR γ y PPAR β/δ .

El receptor nuclear PPAR γ

Como activadores farmacológicos del receptor PPAR γ , las tiazolidinedionas ejercen un importante efecto metabólico mejorando el metabolismo glucídico (menor producción y mayor aclaramiento de glucosa) y disminuyendo la resistencia insulínica asociada a obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2^{16,17}. Además, estos fármacos tienen efectos significativos sobre los lípidos plasmáticos^{17,18}. El uso de tiazolidinedionas se asocia a una disminución de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos como consecuencia de un catabolismo acelerado de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de una mayor expresión de la lipasa lipoproteica¹⁹. Por otro lado, los agonistas del receptor PPAR γ aumentan significativamente el colesterol HDL plasmático como consecuencia de un mayor eflujo de colesterol desde las células hacia las partículas de HDL nacientes por efecto de una mayor expresión del transportador ABCA1²⁰, un factor clave en la salida del colesterol desde las células hacia las HDL. Por último, el efecto de las

tiazolidinedionas sobre los valores del colesterol LDL en el plasma parece ser diferencial dependiendo del tipo de glitazona: mientras que la rosiglitazona produce una discreta elevación, la pioglitazona tendría un efecto neutro o disminuiría las cifras del colesterol LDL^{21,22}.

En términos de beneficio frente al desarrollo de aterosclerosis, estudios recientes han demostrado que el uso de la rosiglitazona reduce significativamente el tamaño de las lesiones ateroscleróticas de la aorta ascendente en ratones deficientes en el receptor LDL y sometidos a una dieta de tipo occidental²³. Además, el uso de la pioglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 se ha asociado a una disminución del grosor de la íntima de la arteria carotídea²⁴, aunque no existen estudios clínicos sobre el efecto de estos fármacos en la incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos. Todos estos trabajos permiten postular que las tiazolidinedionas podrían tener una acción potencialmente protectora frente al desarrollo de patología cardiovascular aterosclerótica. Por lo tanto, estamos a la espera de los resultados de estudios clínicos de intervención primaria y secundaria a largo plazo que permitan comprobar o descartar el efecto antiaterogénico de las glitazonas en humanos.

El receptor PPAR β/δ

Como otros receptores nucleares, el receptor PPAR β/δ también se expresa en múltiples tejidos clave relacionados con la homeostasis lipídica, incluidos el hígado, el intestino y los macrófagos⁹, lo que sugiere que su activación endógena o farmacológica podría modular el metabolismo de colesterol y triglicéridos. Aunque los ligandos endógenos de PPAR β/δ son desconocidos, esto no ha impedido que se desarrollen agentes exógenos que actúan como activadores farmacológicos de este receptor. El desarrollo de agonistas del receptor PPAR β/δ probablemente constituirá otra importante opción terapéutica para el tratamiento de las dislipemias en un futuro próximo.

La importancia de PPAR β/δ en el metabolismo lipídico se demostró inicialmente mediante la inducción de deficiencia genética de este receptor en ratones, los cuales presentaron hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia²⁵. Sin embargo, lo más interesante en el estudio de la aplicación farmacológica de la manipulación del receptor PPAR β/δ ha sido el desarrollo de agonistas específicos y su utilización en estudios preclínicos en primates no humanos²⁶. Uno de los estudios más representativos ha sido el uso de GW501516 en monos rhesus obesos como un modelo experimental de síndrome meta-

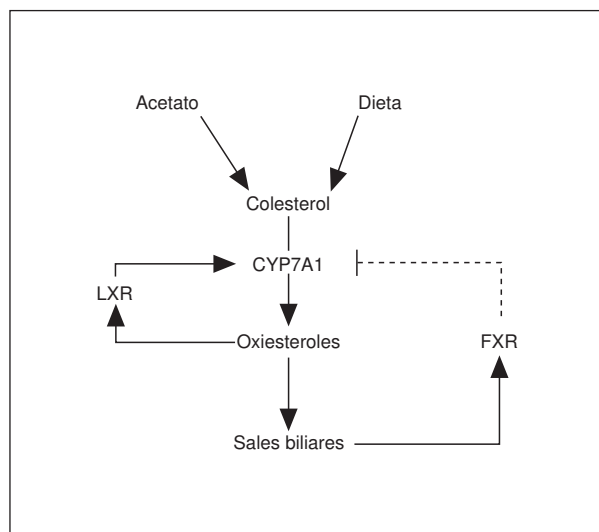


Figura 3. Regulación del metabolismo hepático del colesterol por los receptores nucleares LXR y FXR. El colesterol hepático se origina tanto del colesterol neosintetizado endógenamente como del colesterol captado desde las lipoproteínas circulantes. El colesterol hepático puede transformarse, mediante procesos oxidativos enzimáticos, en oxisteroles, los cuales son precursores metabólicos de las sales biliares. La conversión de colesterol en sales biliares es modulada positivamente por la formación de estos oxisteroles que activan al receptor nuclear LXR α , el cual a su vez estimula la transcripción del gen que codifica la colesterol-7 α -hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de sales biliares. Por otro lado, las sales biliares son agonistas endógenos del receptor nuclear FXR, el cual al ser activado determina una disminución en la síntesis de las sales biliares debido a una represión de la transcripción del gen de la colesterol-7 α -hidroxilasa.

bólico, el cual presenta los trastornos dislipémicos complejos y de resistencia insulínica que caracterizan esta condición patológica en humanos. El uso de GW501516 en este modelo experimental disminuyó en un 29% las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, en particular en la subfracción de LDL densas y pequeñas, que son las lipoproteínas de mayor capacidad proaterogénica. Además, el compuesto GW501516 redujo en un 56% los valores plasmáticos de triglicéridos y aumentó en un 80% las cifras de colesterol HDL. Más interesante aún, el agonista de PPAR β/δ causó además una disminución del 50% en los valores plasmáticos de insulina, lo que indica un efecto favorable sobre la resistencia insulínica. Todos estos resultados establecen el enorme beneficio metabólico de la activación del receptor PPAR β/δ en el síndrome metabólico del mono rhesus y, por lo tanto, permiten plantear su uso y eventual utilidad para el manejo de dislipemias mixtas primarias o secundarias asociadas a obesidad y resistencia insulínica en humanos.

Los receptores nucleares LXR y FXR

Otro importante avance en el estudio del metabolismo lipídico y, derivado de ello, en el potencial desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las dislipemias ha sido el descubrimiento de nuevos mecanismos moleculares que participan en la regulación del metabolismo del colesterol en el hígado (fig. 3)^{27,28}. El colesterol hepático se deriva tanto del colesterol neosintetizado endógenamente como del colesterol captado desde las lipoproteínas circulantes. El colesterol presente en el hepatocito puede transformarse, mediante procesos oxidativos enzimáticos, en oxisteroles, los cuales son precursores metabólicos de la vía de síntesis de las sales biliares, una de las principales formas de eliminación del colesterol del organismo. La conversión de colesterol en sales biliares es modulada positivamente por la formación de estos oxisteroles derivados del colesterol mediante la activación del receptor nuclear LXR α ²⁹, que a su vez estimula la transcripción del gen que codifica la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa, proteína que cataliza la etapa limitante de la síntesis de sales biliares. Por otro lado, las sales biliares mismas son agonistas endógenos del receptor nuclear FXR³⁰, el cual es activado por la presencia de las mismas generando una represión en la síntesis de las sales biliares debido a una disminución de la transcripción del gen de la colesterol-7 α -hidroxilasa. Por lo tanto, esta importante vía catabólica de colesterol en el hígado es finamente controlada por un mecanismo de retroalimentación positiva a través de LXR α y de retroalimentación negativa mediante FXR. La manipulación farmacológica de LXR y FXR debiera tener un efecto significativo sobre la homeostasis del colesterol y, en consecuencia, podría constituir otra opción farmacológica para el manejo de la hipercolesterolemia y otras dislipemias asociadas³¹.

El receptor LXR α

Además de expresarse en el hígado, el receptor LXR α está presente en el intestino y los macrófagos²⁸, donde también es activado por oxisteroles generados localmente como consecuencia de una sobrecarga celular de colesterol. Este patrón de expresión tisular indica que LXR α tendría un importante papel en el control del metabolismo del colesterol modulando las concentraciones plasmáticas de colesterol en las diferentes fracciones de lipoproteínas. De hecho, la deficiencia de LXR α en el ratón determina un aumento del colesterol LDL e IDL, y una disminución del colesterol HDL del plasma³².

El receptor LXR α no sólo regula la síntesis de sales biliares, sino que controla la expresión de una serie de genes involucrados en el transporte reverso de colesterol, mediado por HDL desde la periferia hacia el hígado para facilitar la eliminación del colesterol hacia la bilis y el intestino³¹. La activación de LXR α aumenta la expresión del gen *ABCA1* en los macrófagos facilitando la salida del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia las partículas de HDL³³. Además, LXR α aumenta la expresión de la apolipoproteína E³⁴, un importante componente de las HDL, que también facilita el eflujo de colesterol celular. LXR α incrementa asimismo las concentraciones plasmáticas de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol CETP³⁵ y, por consiguiente, estimula la transferencia de colesterol desde las HDL hacia las otras clases de lipoproteínas facilitando la vía indirecta del transporte reverso de colesterol mediado por HDL. En el hígado, además de estimular la síntesis de sales biliares, LXR α estimula la secreción biliar de colesterol propiamente, como consecuencia de una mayor expresión de los transportadores ABCG5 y ABCG8 en la membrana canalicular del hepatocito³⁶. Tanto la mayor secreción de sales biliares y colesterol hacia el intestino como la menor eficiencia en la absorción intestinal de colesterol inducida por activación de LXR α ³³, a través de una mayor expresión de los transportadores ABCG5 y ABCG8 en el enterocito³⁶, determinan finalmente una mayor excreción de esteroides en las deposiciones y un balance negativo de colesterol en el organismo. En resumen, la activación de LXR α determina una estimulación de diferentes etapas del transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos a través del plasma hacia el hígado para su excreción biliar y eliminación intestinal.

Dado el importante papel del receptor LXR α en la regulación del metabolismo del colesterol, se han desarrollado fármacos capaces de activar las vías metabólicas controladas por este receptor nuclear³⁷. Estos estudios han demostrado que el uso del agonista de LXR α T0901317 en ratones aumenta significativamente los valores plasmáticos de colesterol como consecuencia de un incremento de las concentraciones de colesterol HDL³⁷, lo que se asociaría a un transporte reverso de colesterol más eficiente. No se han descrito efectos significativos de este fármaco sobre los valores plasmáticos del colesterol LDL. Además, los agonistas de LXR α estimulan la síntesis de sales biliares en el hígado y disminuyen la absorción intestinal de colesterol³³, todo lo cual tendería a un balance ne-

gativo del colesterol corporal. Sin embargo, se ha descrito que el uso de este compuesto induce hipertrigliceridemia como resultado de la capacidad de LXR α de estimular la transcripción y expresión de varios genes involucrados en la lipogénesis hepática en el ratón^{37,38}. A pesar del potencial efecto desfavorable del aumento en los triglicéridos plasmáticos causado por la activación farmacológica de LXR α , estudios recientes han establecido que el empleo de agonistas de este receptor en modelos animales proaterogénicos determina una importante disminución en el tamaño de las lesiones ateroscleróticas³⁹. Se requieren estudios de eficacia y seguridad de este tipo de fármacos en humanos antes de su aplicación como nueva alternativa terapéutica para el tratamiento integral del metabolismo del colesterol y para la prevención primaria y/o secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El receptor FXR

La importancia del receptor FXR en el metabolismo lipoproteico se estableció con el estudio de ratones deficientes en la expresión de este receptor nuclear⁴⁰. Estos ratones presentaron un perfil lipídico proaterogénico caracterizado por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. El aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol se detectó en todas las fracciones lipoproteicas, incluidas las lipoproteínas de muy baja densidad, LDL y HDL⁴⁰. Por otro lado, el receptor FXR activado por sales biliares estimula la expresión hepática de la apolipoproteína C-II⁴¹ y de la proteína de transferencia de fosfolípidos⁴², lo que apunta a que este receptor nuclear es capaz de regular el metabolismo de los triglicéridos y HDL.

Dado su efecto represor sobre la síntesis de sales biliares^{30,31}, el antagonismo farmacológico del receptor FXR debería estimular la conversión de colesterol en sales biliares y, como consecuencia, su secreción hacia la vía biliar y el intestino y, en último término, su excreción fecal. Si así fuera, la manipulación farmacológica con antagonistas de FXR debería tener un efecto favorable en la regulación de los valores de colesterol plasmático y hepático y, eventualmente, en el control del riesgo cardiovascular aterosclerótico. Recientemente, se ha descrito que el fitoestrógeno gugulesterona es un antagonista del receptor FXR y su administración impide la acumulación de colesterol hepático en un modelo experimental animal alimentado con un exceso de colesterol dietético⁴³. Más interesante aún, un extracto natural de *Commiphora mukul* que contiene gugulesterona se ha usado du-

rante mucho tiempo en Asia para el tratamiento de la dislipemia y la obesidad⁴⁴⁻⁴⁶. Este extracto disminuye los valores del colesterol LDL plasmático en humanos^{44,45} y fue aprobado para su uso como hipolipemiante en India. El desarrollo de estudios clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados con gulesterona debiera establecer definitivamente su eficacia en el tratamiento de las dislipemias y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El receptor RXR

Dado que los receptores nucleares que se acaban de revisar heterodimerizan con el receptor RXR, es posible plantear que la activación de este componente del complejo dimérico tendría un efecto múltiple e integral sobre la homeostasis lipídica al modular simultáneamente la expresión de diferentes genes involucrados en distintas vías metabólicas del colesterol, ácidos grasos y triglicéridos. De hecho, la activación de RXR mediante agonistas farmacológicos conocidos como rexinoides en modelos animales produce una disminución de los triglicéridos plasmáticos junto a un aumento del colesterol HDL, sin modificar significativamente los valores de colesterol LDL⁴⁷. Por otro lado, los rexinoides también estimulan la secreción biliar de colesterol y disminuyen su absorción intestinal como consecuencia de una inducción en la expresión de los transportadores ABCG5 y ABCG8³³. Por último, la activación farmacológica de RXR mejora significativamente el control glucémico en animales diabéticos⁴⁸. En conjunto, todos estos estudios indican el beneficio terapéutico metabólico obtenido con el uso de agonistas del receptor RXR.

En estudios más recientes se ha evaluado el potencial efecto antiaterosclerótico de los rexinoides en el ratón deficiente en la apolipoproteína E, el cual desarrolla espontáneamente esta enfermedad. La comparación del efecto de agonistas de los receptores PPAR con los rexinoides en este modelo experimental ha permitido establecer que la activación farmacológica de RXR ejerce un potente efecto antiaterosclerótico al disminuir el tamaño de las lesiones de la aorta ascendente, superando incluso la actividad de un agonista de PPAR γ usado aisladamente o de una combinación de agonistas de PPAR α y PPAR γ ⁴⁹. Por lo tanto, se puede plantear que la utilización de rexinoides en humanos podría tener un efecto favorable tanto en el tratamiento de las dislipemias como en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis asociada a las mismas.

Conclusión

Podemos decir que el estudio de los receptores nucleares heterodiméricos ha permitido descubrir nuevas dianas terapéuticas para el manejo de las dislipemias, la resistencia insulínica y el riesgo cardiovascular aterosclerótico asociado a estas anormalidades metabólicas. Por su capacidad de regular simultáneamente el metabolismo global del colesterol y los triglicéridos, la manipulación farmacológica de los receptores nucleares genera oportunidades terapéuticas sin precedentes para un tratamiento más integral y efectivo de las dislipemias en humanos.

Bibliografía

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
3. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015-23.
4. Gotto AM. Rationale for the management of dyslipidemia. En: Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. Newtown: Handbooks in Health Care Co., 2001; p. 9-26.
5. Witztum JL. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 1996; p. 875-97.
6. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995;83:835-59.
7. Giguere V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocr Rev* 1999;20:689-725.
8. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
9. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-88.
10. Torra IP, Chinetti G, Duval C, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:245-54.
11. Peet DJ, Janowski BA, Mangelsdorf DJ. The LXRs: a new class of oxysterol receptors. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8:571-5.
12. Tu H, Okamoto AY, Shan B. FXR, a bile acid receptor and biological sensor. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:30-5.
13. Rastinejad F. Retinoid X receptor and its partners in the nuclear receptor family. *Curr Opin Struct Biol* 2001;11:33-8.
14. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.
15. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
16. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med* 2001;52:239-57.
17. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, De Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;62:1463-80.
18. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nohypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.

19. Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Pater-niti JR, Fruchart JC, et al. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1756-64.
20. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001;7:53-8.
21. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R, et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002;24:378-96.
22. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. Prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-11.
23. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;106:523-31.
24. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3452-6.
25. Peters JM, Lee SS, Li W, Ward JM, Gavrilova O, Everett C, et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Mol Cell Biol* 2000;20:5119-28.
26. Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5306-11.
27. Russell DW. Nuclear orphan receptors control cholesterol catabolism. *Cell* 1999;97:539-42.
28. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:459-81.
29. Janowski BA, Willy PJ, Devi TR, Falck JR, Mangelsdorf DJ. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha. *Nature* 1996;383:728-31.
30. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284:1362-5.
31. Lu TT, Repa JJ, Mangelsdorf DJ. Orphan nuclear receptors as eLi-XiRs and FiXeRs of sterol metabolism. *J Biol Chem* 2001;276:37735-8.
32. Peet DJ, Turley SD, Ma W, Janowski BA, Lobaccaro JM, Hammer RE, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell* 1998;93:693-704.
33. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, Medina J, Li L, Lustig K, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000;289:1524-9.
34. Laffitte BA, Repa JJ, Joseph SB, Wilpitz DC, Kast HR, Mangelsdorf DJ, et al. LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:507-12.
35. Luo Y, Tall AR. Sterol upregulation of human CETP expression *in vitro* and in transgenic mice by an LXR element. *J Clin Invest* 2000;105:513-20.
36. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2002;277:18793-800.
37. Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:2831-8.
38. Repa JJ, Liang G, Ou J, Bashmakov Y, Lobaccaro JM, Shimomura I, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000;14:2819-30.
39. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, Watson MA, Collins AR, Laffitte BA, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7604-9.
40. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, González FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000;102:731-44.
41. Kast HR, Nguyen CM, Sinal CJ, Jones SA, Laffitte BA, Reue K, et al. Farnesoid X-activated receptor induces apolipoprotein C-II transcription: a molecular mechanism linking plasma triglyceride levels to bile acids. *Mol Endocrinol* 2001;15:1720-38.
42. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, González FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000;102:731-44.
43. Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, et al. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002;296:1703-6.
44. Satyavati GV, Dwarakanath C, Tripathi SN. Experimental studies on the hypocholesterolemic effect of *Commiphora mukul*. *Engl. (Guggul)*. *Indian J Med Res* 1969;57:1950-62.
45. Agarwal RC, Singh SP, Saran RK, Das SK, Sinha N, Asthana OP, et al. Clinical trial of gugulipid — a new hypolipidemic agent of plant origin in primary hyperlipidemia. *Indian J Med Res* 1986;84:626-34.
46. Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Clinical trials with gugulipid. A new hypolipidaemic agent. *J Assoc Physicians India* 1989;37:323-8.
47. Mukherjee R, Strasser J, Jow L, Hoener P, Paterniti JR Jr, Heyman RA. RXR agonists activate PPARalpha-inducible genes, lower triglycerides, and raise HDL levels *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:272-6.
48. Lenhard JM, Lancaster ME, Paulik MA, Weiel JE, Binz JG, Sundseth SS, et al. The RXR agonist LG100268 causes hepatomegaly, improves glycaemic control and decreases cardiovascular risk and cachexia in diabetic mice suffering from pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetologia* 1999;42:545-54.
49. Claudel T, Leibowitz MD, Fieviet C, Tailleux A, Wagner B, Repa JJ, et al. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2610-5.