



# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



## JORNADA SOBRE HDL

# Nuevas estrategias terapéuticas para elevar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

P. Valdivielso Felices

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

### PALABRAS CLAVE

Miméticos de apo A-I;  
Agonistas LXR;  
Apolipoproteína A-1  
Milano;  
Agonistas duales  
PPAR $\alpha$ / $\gamma$

### Resumen

Los marcados efectos antiaterogénicos y antioxidantes de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) justifican la búsqueda de nuevas estrategias que mejoren no tanto los valores de colesterol unido a HDL (cHDL), sino que también promuevan un transporte inverso de colesterol más eficiente. Este capítulo revisa fármacos que han sido testados en investigación animal y que se han mostrado capaces de aumentar el eflujo de colesterol (agonistas LXR), promover la captación hepática de cHDL (inactivadores parciales de SRB1) o de incrementar la capacidad antioxidante (antiinflamatoria) de las HDL (D4F, miméticos de apo A-I). Sólo este último, junto con la perfusión de apo A-I Milano y la administración de un PPAR $\alpha$ / $\gamma$  (alegitazar) han sido evaluados en humanos, mostrando resultados prometedores, lo que justifica la inversión en nuevos proyectos de investigación en este campo.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.  
Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

apo A-I mimetics;  
LXR agonists;  
Apolipoprotein A-1  
Milano;  
Dual PPAR $\alpha$ / $\gamma$  agonists

### New therapeutic strategies to increase high-density lipoprotein cholesterol

### Abstract

The search for new strategies to improve not only HDL-cholesterol levels but also to promote more efficient reverse cholesterol transport is justified by the marked antiatherogenic and antioxidant effects of high-density lipoprotein (HDL) particles. The present article reviews the drugs tested in animal research that have been shown to be capable of increasing cholesterol efflux (LXR agonists), promoting HDL-cholesterol uptake by the liver (partial inactivators of SRB1) or increasing the antioxidant (antiinflammatory) capacity of HDL (D4F, apo A-I mimetics). Only the latter, together with apo A-I Milano infusion and administration of a PPAR $\alpha$ / $\gamma$  (alegitazar) have been

Correo electrónico: valdivielso@uma.es

evaluated in humans and have shown promising results, thus justifying investment in further research in this field.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

Las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) contribuyen de forma poderosa al denominado transporte inverso de colesterol, lo que permite desplazar moléculas de colesterol desde las células periféricas, incluidos los macrófagos de la placa de ateroma, hacia el hígado. Este transporte inverso es tan interesante como complejo y en él intervienen no sólo HDL nacientes, sino innumerables transportadores, receptores, enzimas (lecitín-colesterol aciltransferasa [LCAT], proteína transferidora de ésteres de colesterol [CETP]) y otras partículas lipoproteicas. Además, es bien conocido que los valores de colesterol unido a las partículas de HDL (cHDL) son protectores para enfermedad coronaria en población general, en sujetos que han sobrevivido a un episodio isquémico e, incluso, en los sujetos que son tratados con estatinas y que se encuentran dentro de los valores objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

No es de extrañar, por tanto, que el área de investigación sobre medidas de dieta y estilo de vida o de fármacos que eleven el cHDL o que potencialmente puedan potenciar el transporte inverso de colesterol sea una de las más activas. Dada la limitada eficacia de la dieta y el estilo de vida para elevar de forma notable el cHDL y la modesta elevación de este colesterol con fármacos convencionales, como estatinas, fibratos y niacina, es obvio que deben buscarse nuevos agentes más eficaces.

Uno de los grupos terapéuticos mejor estudiados son los inhibidores de la CETP, que van a ser tratados en otro capítulo de esta monografía. Este capítulo va a revisar la evidencia de laboratorio (y clínica cuando sea posible) de los activadores de agonistas de receptores X hepáticos (LXR, *liver X receptors*), de los miméticos de la apolipoproteína (apo) A-I y de las HDL sintéticas y recombinantes, inhibidores de SR-B1 y finalmente de los fármacos agonistas de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\alpha/\gamma$  duales.

## Agonistas de receptores X hepáticos

El eflujo de colesterol desde los macrófagos a las apo A-I delipidadas circulantes se produce por el paso de colesterol libre a través de un transportador de membrana, en este caso el ABCA1. El gen ABCA1 está regulado por LXR, un factor de transcripción nuclear. En respuesta a ligandos fisiológicos, como oxisteroles (entre los que destaca hidroxicolesiterol), LXR se une a RXR formando un heterodímero, capaz de controlar secuencias promotoras de los genes diana que codifican para enzimas y transportadores responsables de la homeostasis intracelular del colesterol, entre otros los de ABCA1.

El papel de ABCA1 en el transporte inverso de colesterol está claramente demostrado en los pacientes que presentan enfermedad de Tangier, donde una mutación del gen responsable lleva al acúmulo de ésteres de colesterol en células macrofágicas. La falta de ligandos fisiológicos para activar LXR se traduce en acúmulo de colesterol en estas células, promoviendo la arteriosclerosis precoz; como ejemplo de ello tenemos los casos con xantomatosis cerebrotendinosa, donde la ausencia de 27-hidroxilasa reduce sobremanera los valores de hidroxicolesiterol, con la consiguiente reducción de LXR y de la expresión de ABCA1 y la aparición de enfermedad coronaria precoz.

En estudios experimentales, el empleo de agonistas LXR es capaz de aumentar el transporte inverso de colesterol desde los macrófagos y aumentar su excreción biliar a través de aumentar la expresión de ABCG5 y G8 en células hepáticas. Publicaciones de los últimos años han mostrado que la activación de LXR por 2 ligandos sintéticos (GW3965 y T-091317) es capaz de atenuar y prevenir las lesiones arterioscleróticas en ratones *knock-out* para el receptor de LDL y de la apo E; desgraciadamente, el beneficio potencial de estas moléculas se ve atenuado por el incremento de la expresión hepática de genes lipogénicos, que tienden a elevar la síntesis de triglicéridos y promueven hipertrigliceridemia y esteatosis hepática; ello justifica la búsqueda de nuevos ligandos LXR sin estos efectos lipogénicos. Recientemente, otro ligando LXR, DMHCA, administrado a largo plazo durante 11 semanas, es igualmente eficaz en atenuar el desarrollo de arteriosclerosis sin provocar expresión de SREBP1c, lo que lo convierte en un buen candidato para el tratamiento o la prevención de la arteriosclerosis.

## Inactivadores de scavenger receptor B-1 (SR-B1)

SR-B1 (también conocido como "SCARB1") es un receptor que media en la captación hepática y en tejidos esteroidogénicos de ésteres de colesterol vehiculados en las HDL, así como también lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL no modificadas. El papel en el metabolismo lipoproteico de SR-B1 se conoce bien a través de ratones *knock-out* para el gen, con elevaciones del 50% en los valores de cHDL y de tamaño de la partícula, con escaso aumento de la concentración de apo A-I e infertilidad. La adición de una mutación en este gen (*Scarb1*<sup>179N</sup>) produce un cuadro similar al del ratón *knock-out*, sólo que afectando únicamente al hígado, pero no a otros tejidos. Sin embargo, el papel ateroprotector de estas mutaciones está cuestionado; los ratones que no expresan SR-B1 muestran igualmente elevaciones del cLDL y son proclives a la arte-

riosclerosis coronaria, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca.

No se conocen casos humanos con mutaciones que afecten de forma grosera la función de SR-B1, aunque sí hay descritos varios polimorfismos. Se ha comunicado recientemente que ITX5061, un inhibidor de la proteína cinasa p38 activada por mitógeno, causa un incremento del cHDL y la apo A-I en humanos y que este efecto es mediado a través de una inhibición de SR-B1. Más interesante fue comprobar cómo la administración de ITX5061 a ratones heterocigotos para el receptor de LDL ( $LDL^{+/+}$ ) sometidos a una dieta aterogénica, mostraron reducciones de un 40% en el desarrollo de lesiones ateromatosas en el arco aórtico. Más aún, la administración de 150 mg de ITX5061 a 40 sujetos sanos durante 6 semanas se acompañó de la elevación un 18% del cHDL, reversible al finalizar el tratamiento; favorablemente, estos cambios no fueron acompañados de elevaciones de VLDL ni LDL. Los autores especulan con que una inhibición parcial de SR-B1, a diferencia de otros modelos con mutantes del gen *SR-B1* y con un modelo de arteriosclerosis diferente, puedan justificar las diferencias con estudios.

### Miméticos de apolipoproteína A-1

La perfusión intravenosa (i.v.) de combinados de fosfolípidos y apo A-I (proteoliposomas) o de la variante genética apo A-I Milano, ha mostrado efectos antiateromatosos; sin embargo, dado el alto coste de producción, la investigación se ha dirigido a desarrollar péptidos que tienen acciones similares a los de la apo A-I. La estructura de la apo A-I tiene 10  $\alpha$ -hélices anfipáticas, esto es, que tienen un extremo hidrófilo y otro hidrófobo o polar. La capacidad de remover colesterol de la apo A-I radica en la disposición de esos grupos anfipáticos. Se han desarrollado una serie de péptidos de 18 aminoácidos (aa) cuya estructura  $\alpha$ -hélice es similar a apo A-I, aunque no contienen la misma secuencia de aa que la original. Se observó que la presencia de 4 residuos de fenilalanina en la molécula proporciona la mejor hélice anfipática; ese péptido de 18 aa con 4 residuos Phen se conoce con el nombre de "4F" y es el más intensamente investigado. La conformación dextrógira de los 18 aa (D4F) hace que la molécula sea resistente a las enzimas digestivas, lo que permite su administración oral.

La administración de miméticos de apo A-I (4F) va acompañada de reducciones importantes del área de pared aórtica afectada por arteriosclerosis, respecto de animales control, en algunos modelos de arteriosclerosis murina (C57BL/6, apo E $^{-/-}$  y LDL $^{-/-}$ ), pero no en todos (apo A-I $^{-/-}$ ). El mecanismo por el cual 4F puede prevenir el desarrollo de arteriosclerosis parece radicar, sobre todo, en su capacidad de secuestrar fosfolípidos y ácidos grasos poliinsaturados oxidados, capacidad de unir lípidos oxidados en 6-8 órdenes de magnitud superior que la apo A-I nativa. Otros posibles mecanismos pueden radicar en incrementar el flujo de colesterol a través de ABCA1, bien directamente o a que 4F induzca la formación de pre- $\beta$ -HDL contenido A-I. Recientemente, se ha comprobado cómo las partículas D4F facilitan la entrada de colesterol en células de hepatoma cultivadas a través de SR-B1, con una magnitud 20 veces superior a la apo A-I nativa.

Hay un estudio en fase II con el péptido D4F administrado como una sola dosis por vía oral a 40 sujetos con enfermedad coronaria o su equivalente ATP-III y a las dosis de 30-500 mg; este estudio fue diseñado para conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas; el fármaco fue bien tolerado y a las 2 dosis más altas (300 y 500 mg) pudo demostrar una mayor eficacia que el placebo para elevar la capacidad antioxidante (antiinflamatoria) de las HDL sin modificar los valores de lípidos ni lipoproteínas circulantes.

### Apolipoproteína A-I Milano

La apo A-I Milano es una variante natural, con la sustitución de cisteína por arginina en posición 173, lo que confiere a sus portadores una menor tasa de enfermedad vascular pese a contar con menores valores de cHDL. La combinación de apo A-I Milano recombinante con un fosfolípido (DPPC) permite su perfusión i.v. La administración de este complejo (ETC-216) en una sola dosis a ratones apo E $^{-/-}$  alimentados con dieta rica en colesterol produjo, a la hora de su administración, un aumento del eflujo de colesterol de más del doble comparado con el control, y pudo reducir el contenido de colesterol de la placa y de los macrófagos en más de un 40%. Nuevos estudios de imagen confirman que la administración de 2 dosis de ETC-216 separadas 4 semanas a conejos con lesiones arterioscleróticas en su aorta fue seguida de regresión de la placa en un 5% además de producir una marcada reducción de la expresión del factor tiular, MCP-1 y COX-2, cuando se compararon con los animales controles, lo que reduce la vulnerabilidad de la placa.

Hay indicios del beneficio de la perfusión de ECT-216 en humanos. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, 57 pacientes con síndrome coronario agudo fueron tratados con placebo, ECT-216 a dosis de 15 mg/kg o ECT-216 a 45 mg/kg con un total de 5 dosis a intervalos semanales. Se efectuó un análisis del volumen de la placa ateromatosa coronaria utilizando la ecografía intravascular en el momento basal y a las 5 semanas. Los pacientes tratados activamente mostraron una reducción media del volumen de la placa del -1,06% comparado con un +0,14% del grupo control; en su conjunto, los pacientes en tratamiento activo mostraron una reducción absoluta de 14,1  $\mu$ l o -4% desde el basal. La traducción de estos hallazgos en una reducción de la morbilidad y/o mortalidad coronaria sólo puede ser analizada con nuevos ensayos.

### Agonistas PPAR

Son bien conocidos desde hace años los efectos que sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas ejercen los agonistas PPAR- $\alpha$  (fibratós) y PPAR- $\gamma$  (pioglitazona, estudio PRO-ACTIVE). La acción de estos fármacos es capaz de reducir de forma notable los valores de triglicéridos en ayunas y, por tanto, elevar las cifras de cHDL. Aunque los resultados en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad vascular no son tan contundentes como los demostrados con estatinas, puede concluirse que son eficaces en términos de prevención vascular. En los últimos años han aparecido agonistas de los PPAR- $\gamma$  que aún están en investigación

preclínica (MBX-8025 y GW-501516). Su efecto fundamental al ser administrados en humanos se traduce en una marcada reducción de los valores de los triglicéridos y del cLDL, pero sin cambios en cHDL. Su mecanismo de acción parece estar en relación con un aumento marcado de la oxidación de ácidos grasos.

Datos más recientes apuntan al beneficio de los agonistas duales PPAR- $\alpha/\gamma$ , de los que muraglitazar, tesagliptazar y aleglitazar son un ejemplo. Muraglitazar mostró una elevación del 16% en los valores de cHDL en ensayos de fases II y III, pero fue retirado por incremento de morbilidad y mortalidad respecto del grupo control. Los beneficios sobre el control glucémico y el metabolismo de las lipoproteínas están aún pendientes de demostrar en ensayos de fase III. Un reciente ensayo en fase II, publicado con aleglitazar, mostró una elevación de HDL de hasta un 26%, significativamente más elevado que con placebo y pioglitazona, que fueron los comparadores.

## Conclusiones

Aunque los resultados experimentales son altamente positivos con los grupos de fármacos antes mencionados, son apuestas de futuro, puesto que sólo algunos de ellos han alcanzado estudios en humanos y en fase II. La evidencia de beneficio clínico (desenlace intermedio como volumen de placa medida mediante IVUS) queda reservada de momento sólo a ETC-216, si bien no hay planificado ningún ensayo con

desenlace clínico con este fármaco ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), último acceso 10 de diciembre de 2009).

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía recomendada

- Charbonnel B. PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists for type 2 diabetes. *Lancet*. 2009;374:96-8.
- Getz GS, Wool GD, Reardon CA. Apoprotein A-I mimetic peptides and their potential antiatherogenic mechanisms of action. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:171-5.
- Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer T, Becker TM, Uray G, Miyazaki SM, et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE-/- mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res*. 2009;50:312-26.
- Masson D, Koseki M, Ishibashi M, Larson CJ, Miller SG, King BD, et al. Increased HDL cholesterol and apoA-I in humans and mice treated with a novel SR-BI inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:2054-60.
- Nissen S, Tsunoda T, Tuzcu E, Schoenhagen P, Cooper C, Yasin M, et al. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-300.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:786-98.