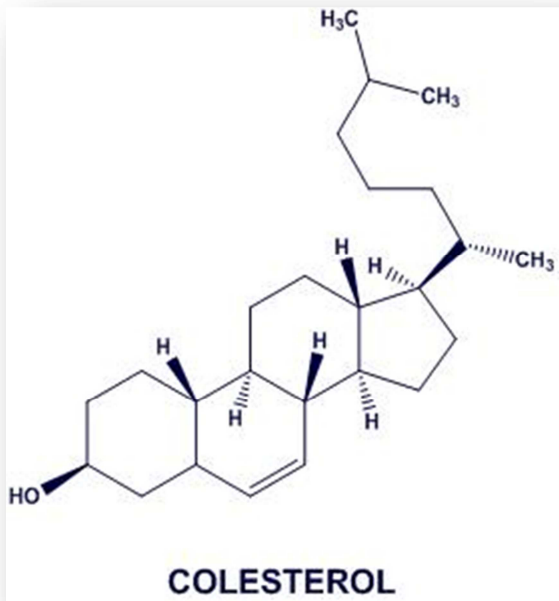


HIPERCOLESTEROLEMIA Y ATEROSCLEROSIS

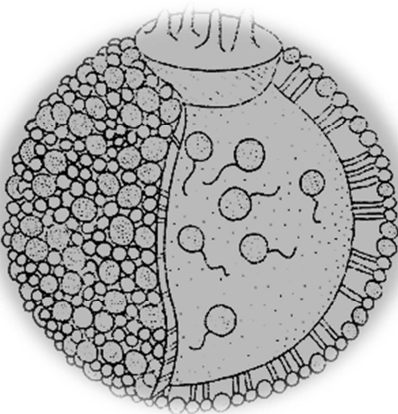


Una de las tareas más trascendentes del metabolismo es la regulación precisa de la cantidad de colesterol en sangre circulante, a fin de prevenir su depósito en las paredes arteriales ([aterosclerosis](#)).

El colesterol se sintetiza en el hígado. La primera etapa de su biosíntesis es catalizada por la enzima «3-hidroxi-metil-glutaril~Coenzima-A-reductasa», que se suele abreviar como *HMG~CoA-reductasa*. La concentración de

colesterol en sangre regula la actividad de la enzima que cataliza su síntesis, de tal suerte que la cantidad de colesterol que produce el hígado se ajusta muy estrechamente a las necesidades fisiológicas en cada momento.

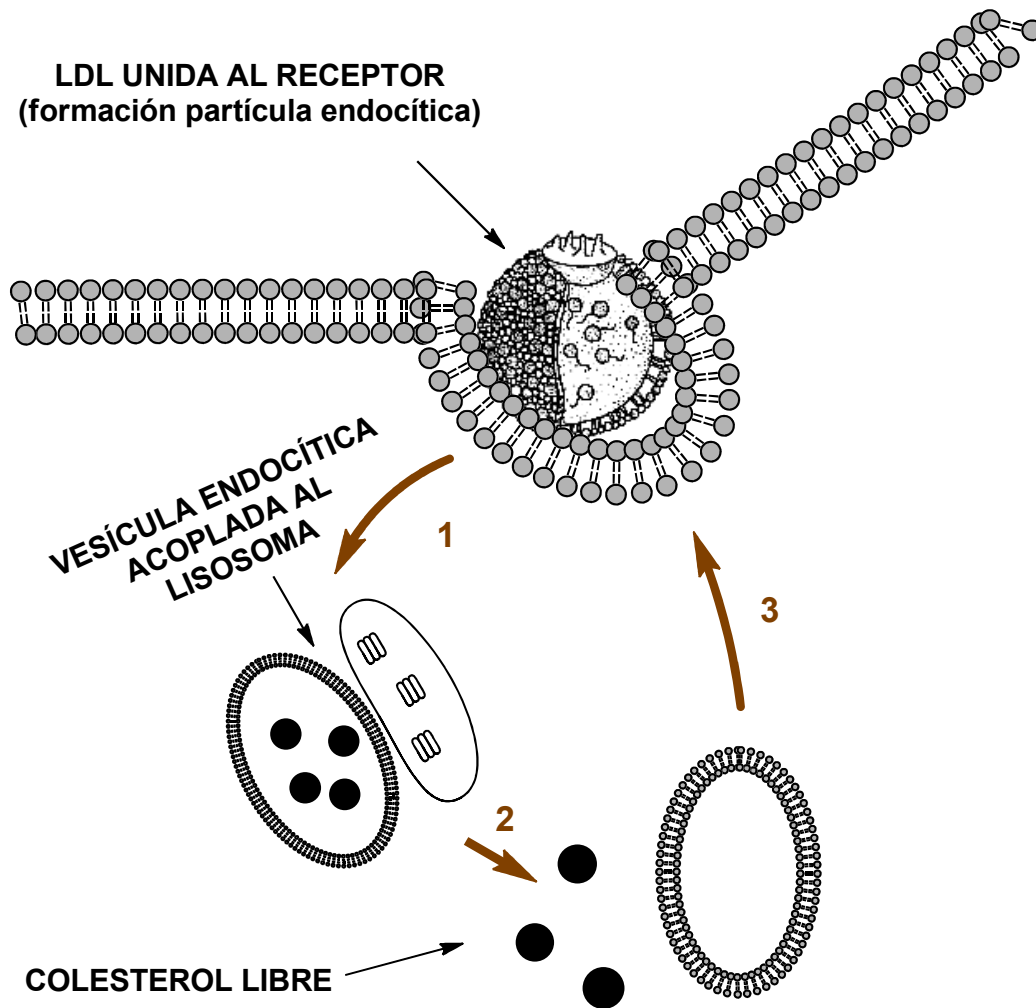
[Michael Brown](#) y [Joseph Goldstein](#) llevaron a cabo exhaustivos estudios sobre el metabolismo del colesterol en distintos tejidos corporales. Estas investigaciones fueron reconocidas con la concesión *ex aequo* del [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1985](#).



Prácticamente todas las células (a excepción de los hepatocitos) extraen el colesterol a partir de las lipoproteínas de baja densidad del plasma. De hecho el proceso por el que captan las LDL (*Low Density Lipoproteins*) se denomina *endocitosis mediada por receptor*; y representa un modelo molecular de captación celular de muchas moléculas circulantes.

Para una comprensión más sencilla, la *endocitosis de las LDL* se puede desglosar en

cuatro etapas:



1: Formación de la vesícula endocítica con colesterol esterificado con ácido linoléico (poli-insaturado). Las vesículas endocíticas se acoplan con lisosomas liberándose linoleato de colesterol, e hidrolizándose hasta colesterol libre.

2: Colesterol libre. Dos destinos: (1) esterificación con ácidos grasos mono-insaturados (ácido palmítico y ácido esteárico (mono-insaturados) acumulándose en el interior celular; (2) colesterol no esterificado: cataliza su propia esterificación y se integra en la membrana celular.

3: El receptor (incluida la apolipoproteína-B-100 que forma parte de él) se reintegran en la membrna celular para continuar su labor de transportar partículas LDL.

- La *apolipoproteína-B-100* de una partícula de LDL se une a una proteína receptora específica de la membrana plasmática de las células extra-hepáticas. Estos receptores plasmáticos se localizan en áreas denominadas *vesículas revestidas*, que contienen una proteína denominada *clatrina*.
- Tras la interacción entre el LDL circulante y la proteína receptora, el complejo formado (*receptor* ↔ *LDL*) difunde al *citosol* por *endocitosis*, esto es la membrana plasmática se invagina, fusionándose para formar una *vesícula endocítica*.

- Estas *vesículas endocíticas* se fusionan con los *lisosomas* (vesículas con una amplio bagaje de enzimas catalíticas). El componente proteico de la LDL se hidroliza hasta aminoácidos libres. Los ésteres de colesterol de la LDL se hidrolizan por una *lipasa ácida lisosómica*. El receptor de LDL se recupera y regresa íntegro a la membrana plasmática para seguir transportando partículas LDL. El ciclo completo de transporte de una partícula de LDL termina cuando el receptor regresa a su ubicación inicial. Todo este proceso dura aproximadamente 10 minutos.
- El colesterol no esterificado que se libera se reutiliza para la biosíntesis de membrana celular. Pero también puede re-esterificarse para almacenarse en el interior celular. De hecho, el colesterol libre (no esterificado) cataliza su propia re-esterificación, mediante la activación de la enzima ACAT (acrónimo de «Acil-CoA-acilTransferasa». El colesterol se re-esterifica con los ácidos oleico y palmítico (ácidos grasos mono-insaturados), a diferencia del colesterol de las partículas de LDL, que está esterificado con ácido linoléico, un ácido graso poli-insaturado. El proceso de re-esterificación del colesterol es necesario para mantener la integridad de las membranas celulares.

La síntesis del receptor de LDL está sujeta a auto-regulación

Estudios realizados en cultivos celulares de fibroblastos demuestran que cuando aumenta la cantidad de colesterol dentro de la célula, ésta deja de sintetizar nuevos receptores de membrana para captar partículas LDL. De esta manera se limita la acumulación de colesterol en el interior celular. El gen que codifica el receptor de LDL, al igual que el gen de la enzima que cataliza la primera etapa en la biosíntesis hepática de colesterol (*HMG~CoA-reductasa*), está regulado por la *SREBP*, la cual se une a un elemento regulador de esteroides que controla la velocidad de síntesis de ARN.

Características del receptor para LDL

El receptor para LDL es una proteína con un peso molecular de 115kd constituido por cinco estructuras diferenciadas:

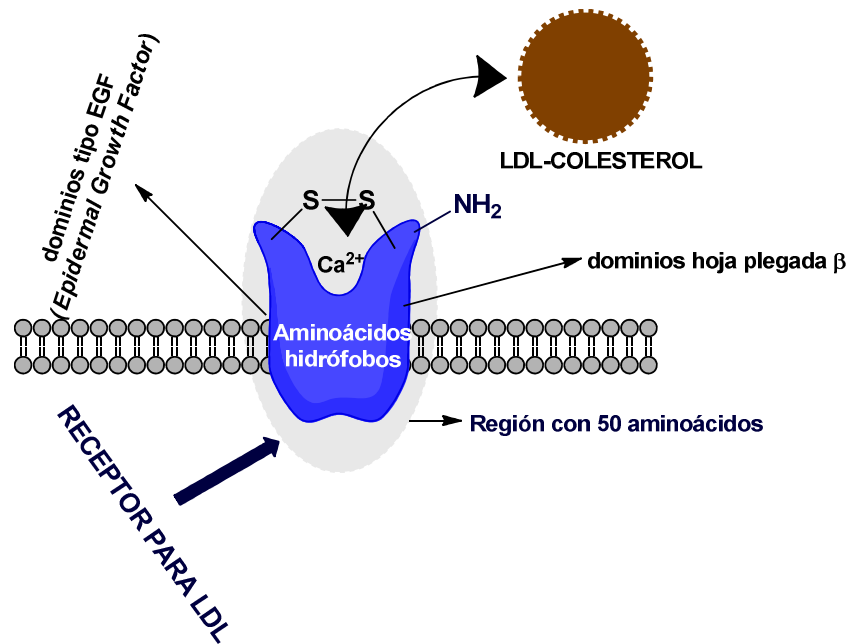
- El extremo amino-terminal ($-NH_2$) contiene una secuencia rica en aminoácidos cisteína que se repite, con algunas variaciones, siete veces para formar el dominio de unión a la *apolipoproteína-B-100* de las LDL. En este dominio existe un catión Ca^{2+} unido iónicamente a varias cadenas laterales nucleofílicas. Este dominio se estabiliza mediante la formación de enlaces disulfuro (puentes de cistina a partir de dos aminoácidos cisteína próximos). Cuando el «receptor ↔ LDL» interacciona con las enzimas

lisosómicas (en el interior celular), tiene lugar la protonación de las cadenas laterales de glutamato y aspartato, liberándose el Ca^{2+} ; se desestabiliza la estructura tridimensional, liberándose la partícula LDL.

- En la estructura primaria del receptor, al dominio anterior siguen dos dominios con gran homología con el EGF (*Epidermal Growth Factor*), seis dominios con estructura secundaria de hoja plegada β ; y un nuevo dominio con homología estructural con el EGF. Los seis dominios con estructura hoja plegada β adoptan una conformación helicoidal que engloba uno de los dominios tipo EGF. Un aminoácido aspartato de cada “hoja plegada β ” forma un puente de hidrógeno que contribuye a estabilizar el conjunto de la estructura. Todos estos mecanismos de estabilización son muy susceptibles al pH ácido de los lisosomas celulares.
- La tercera estructura del receptor contiene un único dominio con abundancia de los aminoácidos *treonina* y *serina*, además de oligosacáridos. Estos últimos parecen actuar como puntales que mantienen el receptor en una conformación extendida, accesible a las partículas de LDL (su ligando fisiológico).
- La cuarta región contiene la quinta clase de dominio: veintidós aminoácidos hidrófobos, que atraviesan la membrana celular.
- La quinta región de la estructura del receptor para LDL contiene el sexto tipo de dominio, formado por cincuenta aminoácidos. Esta región sobresale hacia el interior celular, y es fundamental para el proceso de *endocitosis*.

El gen que codifica el receptor para LDL consta de 18 exones que se corresponden con las unidades estructurales de la proteína.

Como afirma *Lubert Stryer*, *el receptor de LDL es un ejemplo de proteína mosaico codificada por un gen formado por el ensamblaje de un conjunto de exones*.



Hipercolesterolemia y aterosclerosis asociada a ausencia del receptor para LDL

Una mutación en un único *locus* de uno de los exones que forma parte del gen que codifica la síntesis del receptor para LDL (heterocigosis para esa mutación) da lugar a valores elevados, pero no extremos, de la colesterolemia ($\sim 300\text{mg}\% \equiv 300\text{mg/dL}$). En la condición de homocigosis (mutación de los dos *locus* genéticos), la colesterolemia alcanza valores superiores a los $600\text{mg}\% (\equiv 600\text{mg/dL})$.

En la hipercolesterolemia hereditaria (familiar) el colesterol se deposita en los tejidos a consecuencia de las elevadas concentraciones plasmáticas. Por ejemplo, el piel y tendones aparecen depósitos denominados *xantomas* (su aspecto amarillento, como indica su denominación latina, es debido a la oxidación de las LDL [LDL \rightarrow ox-LDL]). Los macrófagos captan las ox-LDL transformándose en células espumosas (por su aspecto) que se atascan en las paredes de las arteriolas contribuyendo a la formación de ateromas (placas ateroscleróticas). Las placas de ateroma pueden llegar a obliterar vasos sanguíneos con graves consecuencias (*vg* infarto de miocardio). La mayoría de las personas con hipercolesterolemia familiar homocigótica, si no reciben tratamiento, fallecen durante la infancia o adolescencia, a consecuencia de [enfermedad arterial coronaria](#).

En las personas con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (solo es funcional uno de los dos *locus* genético de uno de los cromosomas), con una prevalencia en la población general de $0,5\%$, la supervivencia de las personas no tratadas se prolonga, de sólito, hasta la tercera década de la vida. De hecho, una enzima con actividad esterasa, asociada a la HDL [*High Density Lipoprotein*], degrada las partículas oxidadas de LDL (ox-LDL). Posiblemente radique en este hecho el efecto

protector de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

El defecto molecular en la hipercolesterolemia familiar es la ausencia total (homocigosis) o parcial (heterocigosis) de receptores funcionales para LDL.

Control clínico de las concentraciones de colesterol

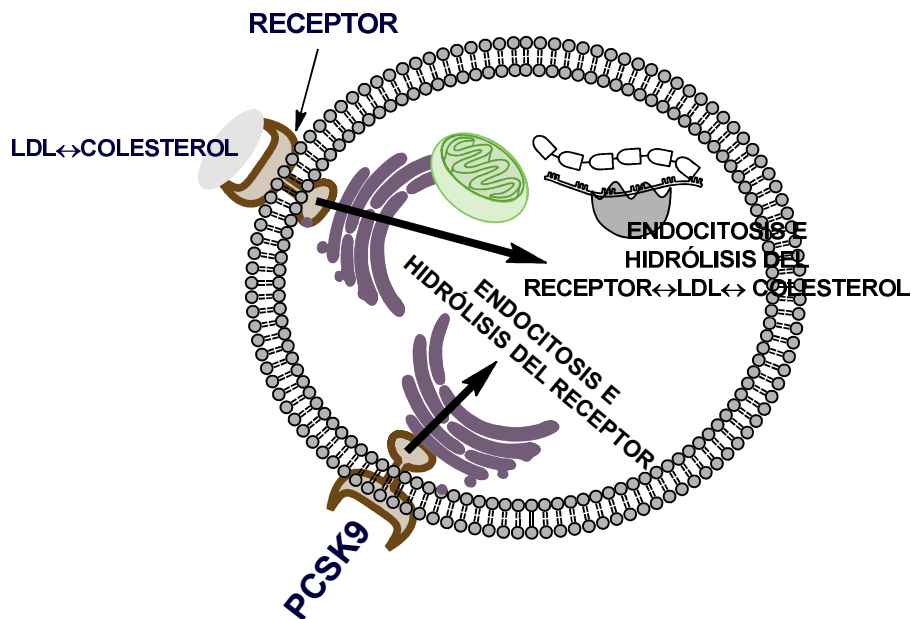
Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica deben someterse a trasplante hepático. El objetivo es disminuir la cantidad de colesterol en sangre mediante el estímulo del gen que codifica la síntesis del receptor para LDL. Se conoce que el número de receptores está regulado por los requerimientos celulares de colesterol. La estrategia consiste en privar a las células de colesterol para que se desencadene el proceso de retroalimentación (*feed-back*) que incrementa la síntesis del receptor para LDL en las membranas celulares al objeto de captar el colesterol en las partículas circulantes.

El proceso táctico es el siguiente:

- 1º. Inhibición de la reabsorción intestinal de sales biliares (derivados del colesterol que facilitan su absorción a partir del contenido de la dieta). Se administran polímeros con carga neta positiva que forman complejos no absorbibles con las sales biliares cargadas negativamente. El principal fármaco es [Colestiramina](#).
- 2º. Bloqueo de la síntesis *de novo* de colesterol hepático. Hasta ahora, la mejor opción terapéutica son las *estatinas*, que inhiben con gran afinidad ($K_i = 1\text{nM}$) la enzima *HMG~CoA-reductasa*, enzima que cataliza la primera etapa en la biosíntesis de colesterol.

Un nuevo grupo de fármacos denominados “inhibidores de PCSK9” pueden representar un avance en el control de pacientes que no consiguen reducir sus niveles de colesterol a valores aceptables, ni siquiera con las dosis máximas de las *estatinas* más potentes ([Atorvastatina](#), [Pitavastatina](#), [Rosuvastatina](#)).

PCSK9 se une al receptor para las LDL. El complejo así formado da lugar a la *endocitosis* del receptor y su hidrólisis por proteasas específicas en el *retículo endoplásmico*. La *disminución del número de receptores da lugar a una disminución de la captación celular de las LDL circulantes*; y, por consiguiente, un incremento del colesterol en plasma. Los anticuerpos monoclonales frente al PCSK9 (“inhibidores del PCSK9”), dan lugar a un mayor número de receptores de LDL, una mayor captación de las partículas LDL-Colesterol en circulación, y una disminución muy importante del colesterol plasmático.



PCSK9 (acrónimo en inglés de “Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9”) pertenece a una familia compuesta por 9 proteínas con actividad enzimática de *endoproteasa*, denominada de manera genérica “proteínas-convertasas”. Siete de las nueve proteínas tienen notable homología entre ellas y con la *Subtilisina* (epíteto derivado de la proteína de *Bacillus subtilis*, de ahí el nombre) y *Kexina* (proteína de las levaduras). Filogenéticamente es muy probable que las “proteínas-convertasas” humanas deriven, en última instancia, de la *Subtilisina* (bacteriana) y *Kexina* (levaduras).

Las “proteínas-convertasas” comprenden:

- Proproteína-Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 1 (PCSK1, antes denominada PC1/3).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 2 (PCSK2, antes denominada PC2).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 3 (PCSK3, antes denominada *furina*).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 4 (PCSK4, antes denominada PC4).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 5 (PCSK5, antes denominada PC5/6).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 6 (PCSK6, antes denominada PACE4).
- Proproteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 7 (PCSK7, antes denominada PC7).

Estas siete *endoproteasas* tienen notable homología estructural, evidenciada de manera muy significativa en los dominios vinculados directamente con su actividad enzimática.

Las dos restantes “Proteína-Convertasa” se diferencian de las siete descritas. Se denominan:

- *Subtilisina-Kexina Isoenzima 1 Proteasa tipo 1* (abreviadamente *SK1/S1P*).
- ***Proteína-Convertasa Subtilisina-Kexina tipo 9*** (abreviadamente ***PCSK9***).

Todas las *proteínas-convertasas* se sintetizan en forma de precursores inactivos (zimógenos) que contienen unos dominios necesarios para su plegamiento correcto (mantenimiento de sus estructuras secundaria y terciaria). Estos dominios acompañantes actúan a la manera de las carcasas de los cohetes espaciales, escindiéndose durante el proceso de activación de la enzima. El proceso de activación (zimógeno → enzima activo) tiene lugar en el *retículo endoplásmico*, etapa dependiente de la concentración del catión Ca^{2+} y regulado en un estrecho margen de pH.

Todos los *inhibidores de PCSK9*, actualmente en distintos estadios de desarrollo preclínico, son anticuerpos monoclonales, excepto uno de ellos, *Mipomersen* que se ha desarrollado siguiendo la *tecnología del ARN anti-sentido*.

Zaragoza, 8 de febrero de 2013

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
C/Florentino Ballesteros, 11
50002 Zaragoza
