

Nuevos receptores nucleares heterodiméricos: reguladores metabólicos con impacto en fisiopatología y su proyección terapéutica en dislipidemias y diabetes mellitus

Víctor Cortés¹, Nicolás Quezada^a, Attilio Rigotti¹, Alberto Maíz².

New heterodimeric nuclear receptors: key metabolic regulators with relevance in the pathophysiology and therapy of dyslipidemias and diabetes mellitus

The regulation of gene expression is crucial for the normal development and the homeostatic maintenance of body tissues. Thus, its malfunction may determine a variety of human disease conditions. A growing body of evidence has shown the overwhelming relevance of a new class of gene expression regulators: the heterodimeric nuclear receptors, a family of structurally related proteins involved in multiple biological functions. In response to activating ligands, these molecules bind to specific genomic regulatory regions where they can coordinately modify the transcriptional activity of several genes involved in the main metabolic pathways of lipids and carbohydrates in cells. These functional properties have stimulated the study of the relationships between heterodimeric nuclear receptors and various disease conditions, such as dyslipidemias and diabetes mellitus. Here we review the experimental, clinical and epidemiological evidences that support the relevance of these transcriptional regulators in the pathophysiology of the most prevalent and lethal diseases in Western countries. We also explore the potential therapeutic impact of new strategies based in the pharmacological modulation of the heterodimeric nuclear receptors. (Rev Méd Chile 2005; 133: 1483-92)

(Key Words: Diabetes mellitus; Hyperlipidemia; Receptors, cytoplasmic and nuclear)

Recibido el 14 de julio, 2005. Aceptado el 20 de octubre, 2005.

Trabajo parcialmente financiado por el Proyecto Regular N° 1030416 del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico de Chile (FONDECYT).

¹Departamentos de Gastroenterología y ²Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^aAlumno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Alberto Maíz, Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile. Fono: 56-2-3543862, Fax 56-2-6338298, Email: maiz@med.puc.cl

Los receptores nucleares son factores transcripcionales que juegan un importante rol en la regulación de la expresión génica. Actualmente se conocen 50 proteínas pertenecientes a esta «superfamilia» génica y entre ellas existe una notable similitud estructural (Figura 1). Después de interactuar con sus ligandos específicos, los receptores nucleares se unen a regiones específicas del genoma y modifican la transcripción de numerosos genes¹. Históricamente, los receptores nucleares más estudiados han sido los de hormonas esteroidales (estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides). Estos receptores, característicamente unen con alta afinidad (Kd en el rango nanomolar) y especificidad a sus ligandos y forman homodímeros para interactuar con el ADN^{1,2}.

Sin embargo, recientemente, la atención se ha volcado hacia otros receptores nucleares, para la mayoría de los cuales no existe claridad en cuanto a sus ligandos endógenos, genes blancos ni funciones fisiológicas. De ahí que, tradicionalmente, se les

haya denominado «receptores huérfanos»². En contraste con los receptores esteroidales clásicos, los receptores huérfanos unen sus ligandos con menor afinidad (Kd en el rango micromolar) y presentan un repertorio de ligandos más amplio³. Estos receptores funcionan predominantemente como heterodímeros del receptor retinoide X (RXR) (Figura 2), por lo que también se les conoce como «receptores nucleares heterodiméricos» (RNH). Esta última característica es muy relevante para entender su funcionamiento y para plantear posibles estrategias terapéuticas basadas en su manipulación farmacológica.

La naturaleza de sus ligandos, junto con su capacidad para modificar la actividad transcripcional de múltiples genes relevantes en la homeostasis celular de lípidos, permiten plantear que los receptores nucleares heterodiméricos serían reguladores fisiológicos del metabolismo lipídico^{2,3}. En los últimos años, se han identificado y caracterizado molecularmente los receptores de ácidos grasos (PPARs, por *peroxisome proliferators activated receptors*), oxistero-

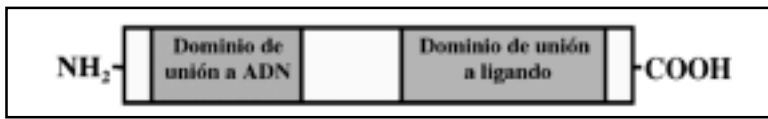


Figura 1. Estructura básica de la superfamilia de los receptores nucleares.

Aunque regulan una amplia diversidad de procesos fisiológicos, los receptores nucleares, poseen una estructura proteica muy conservada en la que destaca un dominio de unión a los ligandos respectivos, un dominio de unión al ADN y un dominio de homo/heterodimerización (no mostrado en la figura).

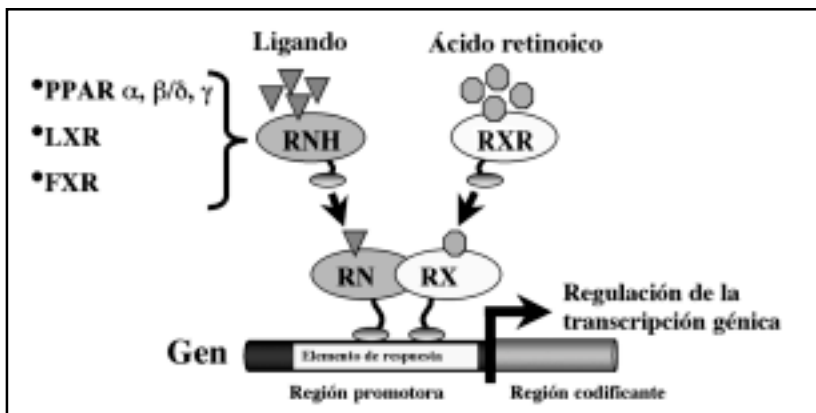


Figura 2. Mecanismo de acción de los receptores nucleares heterodiméricos.

Después de ser activados por sus ligandos específicos, este tipo de receptores nucleares forma heterodímeros con el receptor del ácido 9 *cis*-retinoico (Retinoid X Receptor, RXR). Este complejo se une a secuencias nucleotídicas específicas (elementos de respuesta) presentes en las regiones que controlan la expresión génica (promotores) de los genes blanco de los receptores nucleares, participando en el reclutamiento de otros factores proteicos (no mostrados en la figura) necesarios para la regulación de la actividad transcripcional de dichos genes.

les (LXRs, por *liver X receptors*), ácidos biliares (FXRs, por *farnesoid X receptors*) y xenobióticos (SXR/PXR, por *steroid xenobiotic receptor* o su ortólogo murino, *pregnane X receptor*) (Tabla 1). Se ha reportado que algunos RNH tendrían, además, participación fisiológica en el metabolismo de los carbohidratos^{4,5}, la respuesta inflamatoria local⁶⁻⁸, la regeneración tisular⁹, la diferenciación celular¹⁰, la apoptosis¹⁰ y el envejecimiento, ampliando su potencial impacto en la patogénesis y el tratamiento de diversas enfermedades.

Los RNH más estudiados en su relación con la patología humana han sido los PPARs. Éstos constituyen una familia formada por tres isoformas: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ ^{11,12}. El receptor PPAR α fue el primero en tener impacto en clínica, al descubrirse que los fibratos ejercían su efecto hipolipemiante a través de la unión y activación de este receptor¹³. Posteriormente, PPAR γ también adquirió un impacto terapéutico, porque las tiazolidinedionas son sus agonistas específicos^{14,15}. La influencia de PPAR α y PPAR γ en el metabolismo lipídico fue revisada recientemente por Uauy et al en esta revista¹⁶.

El presente artículo se centrará en los antecedentes más relevantes y recientes del rol de los nuevos RNH en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y su relación con las dislipidemias, la diabetes mellitus y las complicaciones asociadas.

El receptor nuclear PPAR β/δ . PPAR β/δ es el receptor menos caracterizado de su familia y, si bien sus ligandos endógenos se desconocen todavía, existen activadores farmacológicos que ya han sido probados en estudios en animales. Su alta expresión en hígado, intestino y macrófagos, ha hecho que se evalúe su importancia en el metabolismo lipídico¹¹. Recientemente su expresión en el músculo esquelético ha sido implicada en la regulación de la sensibilidad insulínica¹⁷.

La participación de PPAR β/δ en el metabolismo lipídico queda de manifiesto con el estudio de ratones genéticamente manipulados en este receptor. Los animales deficientes en PPAR β/δ exhiben una reducción significativa en la masa de tejido adiposo pero, interesantemente, no desarrollan alteraciones relevantes en los lípidos plasmáticos^{18,19}. Por otra parte, la sobreexpresión transgénica en adipocitos o músculo esquelético de una forma constitutivamente activa de PPAR β/δ , protege a los ratones del desarrollo de obesidad, esteatosis hepática y dislipidemia y les confiere mayor sensibilidad insulínica cuando son

expuestos a una sobrecarga dietética de grasa, posiblemente por activación de la oxidación de ácidos grasos y mayor termogénesis²⁰. Adicionalmente, la sobreexpresión muscular de PPAR β/δ se asocia a un incremento en la capacidad para realizar ejercicio muscular prolongado¹⁷. Ratones alimentados con una dieta rica en grasa y tratados con agonistas farmacológicos de PPAR β/δ minimizan su aumento de peso y reducen su acumulación lipídica en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, presentando una menor resistencia insulínica²¹. Estos antecedentes nos ilustran una vez más la estrecha relación que existe entre el tejido adiposo y el músculo esquelético en la homeostasis de los lípidos y carbohidratos, y en la cual PPAR β/δ parece estar centralmente involucrado.

Además de influir directamente en la biología del tejido adiposo y en la sensibilidad insulínica, otros estudios indican que la activación de PPAR β/δ podría favorecer, tanto el movimiento de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado (transporte reverso de colesterol), como la posterior eliminación de este lípido desde el organismo. Es así como el tratamiento de monos *Rhesus* obesos resistentes a la insulina con un activador farmacológico de PPAR β/δ , logró simultáneamente aumentar el colesterol HDL (~ 100%), disminuir el colesterol LDL (~ 30%) y reducir los triglicéridos plasmáticos (~ 56%). Notablemente, estos animales también experimentaron una disminución de 50% en su insulinemia, indicando un importante efecto insulino-sensibilizante de esta intervención²². Recientemente, se ha demostrado que la activación específica de PPAR β/δ en ratones, también incrementa la excreción fecal de esteroides neutros (80% de los cuales corresponden a colesterol), posiblemente por una menor absorción intestinal de colesterol secundaria a una expresión intestinal reducida de NPC1L1, la proteína que controla la absorción intestinal de este lípido²³.

Es posible que PPAR β/δ también influya en la respuesta vascular local a diversas noxas proaterogénicas. Se ha visto que la activación de PPAR β/δ ejerce un efecto antiinflamatorio local, con reducción de las moléculas de adhesión endoteliales, sustancias quimioatrayentes de macrófagos y enzimas pro-inflamatorias tales como COX-2 e iNOS^{7,8}. Finalmente, se ha reportado que los agonistas de PPAR β/δ también podrían tener inesperadas propiedades anti-neoplásicas^{24,25}.

En resumen, la activación de PPAR β/δ posiblemente sea beneficiosa, no sólo a través de la

Tabla 1. Receptores nucleares heterodiméricos con posibles implicancias en patología humana

Nombre	Abreviación	Ligandos endógenos	Agonistas farmacológicos	Función	Patologías relacionadas
Receptor activado por proliferadores peroxisomales	PPAR α PPAR β	Ácidos grasos, leucotieno B4 ¿Ácidos grasos?	Fibratos GW501516 y otros	Ver referencia 16 Control de la masa de tejido adiposo. Sensibilización a la insulina. Estimulación del transporte reverso de colesterol. Ver referencia 16	Ver referencia 16 Obesidad, dislipidemias, diabetes mellitus, síndrome metabólico ateroesclerosis, cáncer
Receptor hepático X	LXR α	Oxisteroles	T0901317 y otros	Estimulación del transporte reverso y eliminación corporal de colesterol. Síntesis de triglicéridos. Sensibilización a la insulina	Dislipidemia, diabetes mellitus, aterosclerosis
Receptor farnesoide X	FXR α	Ácidos biliares (ácidos quenodeoxicólico y cólico)	GW4064 y otros	Inhibición de la síntesis de ácidos biliares. Estimulación de la neoglucogénesis y glicogenolisis. Control de la secreción biliar de colesterol	Dislipidemia, diabetes mellitus, colelitiasis
	LXR β	Oxisteroles			

modificación favorable de factores de riesgo generales tales como dislipidemias, obesidad y resistencia insulínica, sino también por reducción de la inflamación vascular local. Esperamos estudios clínicos prospectivos que confirmen esta potencial influencia benéfica de la activación de PPAR β/δ , la cual podría impactar favorablemente en una variedad de enfermedades, desde la obesidad, diabetes mellitus y aterosclerosis hasta el cáncer y enfermedades neuromusculares degenerativas.

Los receptores nucleares LXR y FXR. El descubrimiento de los ligandos endógenos de LXR y FXR ha establecido la importancia de estos receptores nucleares en el metabolismo hepático de colesterol²⁶⁻²⁹. Sin embargo, y al igual que PPAR β/δ , estos receptores nucleares también han sido implicados en la regulación de procesos tales como la inflamación, el metabolismo de los carbohidratos y la homeostasis energética⁵.

El hígado es el órgano central del metabolismo corporal del colesterol, no sólo por su alta actividad sintética, sino porque elimina reguladamente este lípido a través de la vía biliar, tanto como colesterol libre como transformado en ácidos biliares³⁰. Durante la biosíntesis de ácidos biliares el colesterol es modificado oxidativamente hasta oxisteroles. Estas moléculas activan potentemente LXR^{26,27} y estimulan la transcripción del gen que codifica la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa, aumentando la síntesis de ácidos biliares. Por su parte, los ácidos biliares neosintetizados en el hígado o captados desde la circulación, actúan como agonistas endógenos del receptor nuclear FXR^{28,29}, el cual, a su vez, reprime la síntesis de ácidos biliares a través de la disminución de la transcripción del gen de la colesterol-7 α -hidroxilasa. Así, estos dos receptores actúan como sensores y moduladores de un fino sistema de regulación recíproca, que mantiene la homeostasis del colesterol por medio de su conversión a ácidos biliares (Figura 3).

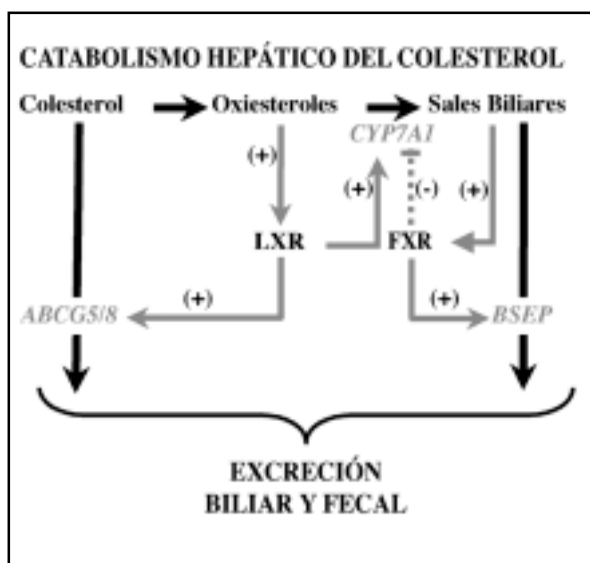


Figura 3. Relaciones funcionales entre los receptores nucleares LXR α y FXR en la regulación del metabolismo hepatocelular del colesterol.

La conversión del colesterol en sales biliares a nivel hepático constituye la principal vía de eliminación de colesterol del organismo y ocurre exclusivamente en los hepatocitos. Esta vía catabólica está finamente regulada por la acción coordinada de los receptores nucleares LXR α y FXR. La activación de LXR α por oxisteroles determina la regulación positiva de la transcripción del gen de la enzima colesterol 7 α hidroxilasa (CYP7A1), la cual cataliza la etapa limitante en la síntesis de sales biliares. Por su parte, las sales biliares activan al receptor FXR, el cual, en forma opuesta a LXR α , inhibe la expresión de CYP7A1. Adicionalmente, LXR α y FXR aumentan el transporte de colesterol libre y sales biliares hacia la bilis aumentando la expresión de los genes ABCG5/8 y BSEP (por *bile salt export pump*), respectivamente, los cuales determinan la excreción de estos lípidos a través de la membrana canalicular hepatocitaria.

El receptor LXR. El receptor LXR existe como dos isoformas funcionales: LXR α y LXR β . La primera es expresada mayoritariamente en el hígado y en menor medida en el intestino, tejido adiposo, riñón, bazo y macrófagos³¹. LXR β , en cambio, se expresa en casi todos los tejidos del organismo. Pese a su similitud, se piensa que ambas isoformas estarían involucradas en procesos biológicos distintos, aunque posiblemente relacionados. Aquí sólo se abordará LXR α , dado que hay muchos más antecedentes acerca del papel de esta isoforma en el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

El fenotipo de los ratones transgénicos deficientes de LXR α señala la relevancia de este receptor en el metabolismo lipídico: presentan basalmente hipercolesterolemia y son incapaces de manejar sobrecargas dietéticas de colesterol, las que determinan mayor hipercolesterolemia y acumulación hepática masiva de este lípido³². Concordantemente, estos animales presentan un pool reducido de ácidos biliares y son resistentes a estímulos que normalmente incrementan su tamaño, indicando un defecto en el catabolismo terminal de colesterol a nivel hepático.

LXR α también regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo de HDL³³. Su activación resulta en mayor expresión de los genes ABCA1 y ABCG1/ABCG4 en macrófagos, facilitando la salida de colesterol hacia las partículas de HDL^{34,35}. Además, LXR α aumenta la expresión de apolipoproteína E³⁶, un importante componente de las HDL, que también facilita el flujo de colesterol celular. Posiblemente como resultado de lo anterior, la activación farmacológica de LXR α aumenta significativamente los niveles de colesterol HDL en el ratón³⁷. La estimulación de LXR α eleva los niveles plasmáticos de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)³⁸, que cataliza el movimiento de colesterol desde las HDL hacia otras clases de lipoproteínas, promoviendo, en consecuencia, el transporte reverso de colesterol por una vía indirecta. En el hígado, además de estimular la síntesis de sales biliares³², LXR α incrementa la secreción biliar de colesterol propiamente tal, como resultado de una mayor expresión de los transportadores ABCG5 y ABCG8 en la membrana canalicular del hepatocito³⁹. De manera coordinada, la activación de LXR α incrementa la expresión de los mismos transportadores en la superficie apical del enterocito³⁹, con lo que disminuye la absorción intestinal de esteroides.

Estos dos efectos resultan, finalmente, en una mayor excreción de esteroides en las deposiciones y en un balance negativo de colesterol en el organismo (Figura 3). Los modelos experimentales citados permiten suponer que drogas capaces de activar LXR α deberían promover un perfil lipoproteico antiaterogénico, facilitando el movimiento de colesterol desde la periferia hacia el hígado y su eliminación por las heces.

Por otro lado, se ha reportado en modelos murinos de resistencia insulínica que agonistas sintéticos de LXR α , incrementan significativamente la sensibilidad a esta hormona y reducen paralelamente la glicemia, tanto por reducción en la producción hepática de glucosa^{37,40} como por mayor captación tisular de glucosa dependiente de los transportadores GLUT1 y GLUT4⁵.

Debe mencionarse que, no obstante los efectos beneficiosos comentados hasta aquí, el uso de activadores de LXR α induce hipertrigliceridemia en animales, aparentemente por una mayor lipogénesis hepática^{37,41,42}. Por esta razón, se están desarrollando nuevos agonistas que mantengan los efectos beneficiosos sobre el transporte y absorción de colesterol sin afectar los niveles plasmáticos de triglicéridos. Estudios recientes han establecido que el empleo de agonistas de LXR α reduce significativamente el tamaño de las lesiones ateroscleróticas en modelos animales, no obstante la hipertrigliceridemia⁴³. En conclusión, sólo estudios humanos de eficacia y seguridad permitirán establecer la eventual aplicación clínica de los activadores de LXR α .

El receptor FXR. FXR es el receptor fisiológico de los ácidos biliares y su activación inhibe la transcripción de la enzima limitante en la biosíntesis de estos compuestos, la colesterol α -hidroxilasa^{28,29,33}. Como otros receptores nucleares, la importancia de FXR en el metabolismo lipoproteico se estableció con el estudio de ratones deficientes en la expresión de este receptor. Éstos desarrollan un perfil lipídico caracterizado por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sugiriendo que FXR podría ser un factor relevante en el desarrollo y el manejo de las dislipidemias y la aterosclerosis⁴⁴.

Dado su efecto represor sobre la síntesis de sales biliares^{28,29}, el antagonismo farmacológico de FXR debería estimular la conversión de colesterol en sales biliares, aumentar su secreción hacia

la bilis y, en último término, su eliminación del organismo por vía fecal. Por lo tanto, el antagonismo farmacológico de FXR es, teóricamente, beneficioso en términos de generar un balance negativo de colesterol. En este sentido, se ha publicado recientemente que el esteroide vegetal gugulesterona es un antagonista del receptor FXR y, concordantemente, su administración en ratones impide la acumulación hepática de colesterol en animales alimentados con un exceso de colesterol dietético⁴⁵. Es interesante que el extracto natural de *Commiphora mukul*, que contiene gugulesterona, ha sido usado por largo tiempo en Asia para el tratamiento de dislipidemias y obesidad^{46,47}. Este extracto disminuye los niveles de colesterol LDL plasmático en humanos⁴⁸ y está aprobado su uso como hipolipemiente en países orientales. No obstante lo anterior, en la literatura científica occidental existe sólo una publicación que evalúa el efecto metabólico en humanos de gugulípido, el compuesto natural que contiene gugulesterona. Inesperadamente, el tratamiento oral con este producto aumentó significativa, aunque muy discretamente, los niveles plasmáticos de colesterol LDL y disminuyó el colesterol HDL y los triglicéridos⁴⁹. No obstante este aparente efecto negativo sobre los lípidos del plasma, este estudio no evaluó la eliminación fecal de sales biliares, la cual podría estar aumentada indicando un balance neto negativo del colesterol corporal. Por otro lado, se ha descrito que la gugulesterona es capaz de activar otros receptores nucleares, tales como el receptor de andrógenos, el receptor de glucocorticoides, el receptor de mineralocorticoides y el receptor de progesterona⁵⁰, dificultando la interpretación de su efecto final en humanos. Por lo tanto, serán de gran interés los resultados que se obtengan con el uso de agonistas y antagonistas farmacológicos específicos para este receptor nuclear.

Se ha propuesto que FXR podría estar involucrado en el metabolismo de los carbohidratos y en el desarrollo de algunas manifestaciones metabólicas de la diabetes. Así, se ha observado que los niveles intracelulares de glucosa afectan la expresión hepatocelular de FXR, la cual está disminuida en los animales diabéticos⁵¹. Este mecanismo podría jugar un rol en el desarrollo de las dislipidemias mixtas observadas en la diabetes mellitus. Adicionalmente, la activación de FXR

incrementa la expresión hepática de la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, que cataliza la etapa limitante de la neoglucogénesis. Este resultado concuerda con una mayor secreción de glucosa en hepatocitos en cultivo tratados con agonistas naturales y sintéticos de FXR⁵², por lo que la activación de este receptor podría, hipotéticamente, conducir a un estado hiperglicémico. Más aún, la activación de FXR podría estimular la glicogenólisis y, por lo tanto, incrementar por esta otra vía la generación hepática de glucosa⁵². Concordante con estos antecedentes, el ratón deficiente de FXR exhibe una mayor tolerancia a la glucosa y una sensibilidad aumentada a la insulina⁵², lo cual reafirma que la inhibición terapéutica de FXR debiera ser beneficiosa para el metabolismo de los glúcidos en condiciones de resistencia insulínica.

Finalmente, existen estudios que indican que FXR podría estar involucrado en la litiasis biliar. Análisis genéticos en cepas de ratones propensos a la colelitiasis han identificado a FXR como un gen asociado con el fenotipo litogénico⁵³ y han demostrado un marcado aumento en la susceptibilidad a la colelitiasis observada en los ratones deficientes de FXR. Por el contrario, la activación de FXR reduce la saturación en colesterol de la bilis de ratones y protege contra el desarrollo de la enfermedad⁵⁴. Por lo tanto, es posible que mutaciones o polimorfismos en el gen humano de FXR, que resulten en la pérdida total o parcial de la función de este receptor nuclear, expliquen una mayor susceptibilidad a esta enfermedad, y a la inversa, que la activación terapéutica de FXR mejore el perfil de lípidos biliares, reduciendo la litogenicidad de las personas de mayor riesgo para esta enfermedad.

El receptor RXR. Dado que los receptores nucleares revisados en este artículo heterodimerizan con RXR (Figura 2), la activación de este componente común podría tener un efecto múltiple e integral en las vías metabólicas reguladas por cada receptor particular⁵⁵. De hecho, la activación de RXR con los agonistas farmacológicos conocidos como rexinoides, produce una disminución en los triglicéridos plasmáticos junto con un aumento en el colesterol HDL, sin modificar significativamente los niveles de colesterol LDL en modelos animales³⁴. Por otro lado, los rexinoides estimulan la secreción biliar y, simultáneamente, disminuyen la absorción intesti-

nal de colesterol como consecuencia de una inducción en la expresión de los transportadores ABCG5/ABCG8 en hígado e intestino³⁹, generando una pérdida neta del colesterol corporal.

Los rexinoides también reducen la respuesta aterosclerótica en ratones, tanto aisladamente como en combinación con agonistas de PPAR α , superando incluso la efectividad de agonistas de PPAR γ ⁵⁶. Por lo tanto, la utilización de estos fármacos en humanos podría tener un efecto favorable tanto en el manejo de las dislipidemias como en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Además, la activación farmacológica de RXR mejora significativamente el control glicémico en animales diabéticos⁵⁷.

COMENTARIO FINAL

El estudio de los RNHs ha permitido profundizar el entendimiento de las bases moleculares de la regulación metabólica (Tabla 1), de modo que tenemos, como nunca antes, la posibilidad de intervenir racionalmente en el origen de las enfermedades más prevalentes y letales de hoy día. Como lo ilustran los datos comentados en este trabajo, es posible que en un futuro próximo se describan aplicaciones terapéuticas novedosas e inesperadas basadas en la modulación de éstos u otros receptores nucleares, de tal manera que el conocimiento de la biología básica de

los RNHs casi con seguridad se traducirá en herramientas útiles para el tratamiento de nuestros pacientes.

ABREVIATURAS

ABC:	ATP-binding cassette transporter (transportador con cassette de unión a ATP)
CETP:	Cholesteryl ester transfer protein (proteína de transferencia de ésteres de colesterol)
COX2:	Cyclooxygenase-2 (ciclooxigenasa-2)
GLUT:	Glucose transporter (transportador de glucosa)
HDL:	High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad)
iNOS:	Inducible nitric oxide synthase (sintasa de óxido nítrico inducible)
LDL:	Low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad)
FXRs:	Farnesoid X receptors (receptores farnesoides X)
LXRs:	Liver X receptors (receptores hepático X)
NPC1L1:	Niemann-Pick type C1-like 1 protein (proteína 1 similar a proteína de Niemann-Pick tipo C1)
PPARs:	Peroxisome proliferator-activated receptors (receptores activados por proliferadores peroxisomales)
RNHs:	Receptores nucleares heterodiméricos
RXR:	Retinoid X receptor (receptor retinoide X)

REFERENCIAS

1. FRANCIS GA, FAYARD E, PICARD F, AUWERX J. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 261-311.
2. CHAWLA A, REPA JJ, EVANS RM, MANGELSDORF DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866-70.
3. GRONEMEYER H, GUSTAFSSON JA, LAUDET V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 950-64.
4. RANGWALA SM, LAZAR MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 331-6.
5. STEFFENSEN KR, GUSTAFSSON JA. Putative metabolic effects of the liver X receptor (LXR). *Diabetes* 2004; 53 Suppl 1: S36-42.
6. JOSEPH SB, CASTRILLO A, LAFFITTE BA, MANGELSDORF DJ, TONTONOZ P. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 2003; 9: 213-9.
7. LEE CH, CHAWLA A, URBIZTONDO N, LIAO D, BOISVERT WA, EVANS RM ET AL. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR-delta. *Science* 2003; 302: 453-7.
8. TAN NS, MICHALIK L, DI-POI N, NG CY, MERMOD N, ROBERTS AB ET AL. Essential role of Smad3 in the inhibition of inflammation-induced PPARbeta/delta expression. *Embo J* 2004; 23: 4211-21.
9. TAN NS, MICHALIK L, DI-POI N, DESVERGNE B, WAHLI W. Critical roles of the nuclear receptor PPARbeta (peroxisome-proliferator-activated receptor beta) in skin wound healing. *Biochem Soc Trans* 2004; 32 (Pt 1): 97-102.
10. ROSEN ED, SPIEGELMAN BM. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-4.
11. DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome proliferator-

- activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-88.
12. 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.
 13. GEBEL T, ARAND M, OESCH F. Induction of the peroxisome proliferator activated receptor by fenofibrate in rat liver. *FEBS Lett* 1992; 309: 37-40.
 14. LEHMANN JM, MOORE LB, SMITH-OLIVER TA, WILKISON WO, WILLSON TM, KLIEWER SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-6.
 15. YKI-JARVINEN H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
 16. UAUY R, MARTÍNEZ JI, ROJAS CV. [Molecular nutrition, role of the PPAR system in lipidic metabolism and its importance in obesity and diabetes mellitus]. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 437-46.
 17. WANG YX, ZHANG CL, YU RT, CHO HK, NELSON MC, BAYUGA-OCAMPO CR ET AL. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004; 2: e294.
 18. 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.
 19. BARAK Y, LIAO D, HE W, ONG ES, NELSON MC, OLEFSKY JM ET AL. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 303-8.
 20. WANG YX, LEE CH, TIEP S, YU RT, HAM J, KANG H ET AL. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113: 159-70.
 21. TANAKA T, YAMAMOTO J, IWASAKI S, ASABA H, HAMURA H, IKEDA Y ET AL. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15924-9.
 22. 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.
 23. VAN DER VEEN JN, KRUIT JK, HAVINGA R, BALLER JF, CHIMINI G, LESTAVEL S ET AL. Reduced cholesterol absorption upon PPAR{delta} activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J Lipid Res* 2005; 46: 526-34.
 24. SHUREIQI I, JIANG W, ZUO X, WU Y, STIMMEL JB, LEESNITZER LM ET AL. The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid down-regulates PPAR-delta to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9968-73.
 25. GUPTA RA, WANG D, KATKURI S, WANG H, DEY SK, DUBOIS RN. Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor-delta accelerates intestinal adenoma growth. *Nat Med* 2004; 10: 245-7.
 26. 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.
 27. LEHMANN JM, KLIEWER SA, MOORE LB, SMITH-OLIVER TA, OLIVER BB, SU JL ET AL. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem* 1997; 272: 3137-40.
 28. 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.
 29. WANG H, CHEN J, HOLLISTER K, SOWERS LC, FORMAN BM. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell* 1999; 3: 543-53.
 30. DIETSCHY JM, TURLEY SD, SPADY DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993; 34: 1637-59.
 31. 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.
 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. LU TT, REPA JJ, MANGELSDORF DJ. Orphan nuclear receptors as eLiXiRs and FiXeRs of sterol metabolism. *J Biol Chem* 2001; 276: 37735-8.
 34. 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.

35. WANG N, LAN D, CHEN W, MATSUURA F, TALL AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9774-9.
36. 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.
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. 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.
39. 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.
40. CAO G, LIANG Y, BRODERICK CL, OLDHAM BA, BEYER TP, SCHMIDT RJ ET AL. Antidiabetic action of a liver x receptor agonist mediated by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278: 1131-6.
41. HORTON JD, SHIMOMURA I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 143-50.
42. 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.
43. 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.
44. SINAL CJ, TOHKIN M, MIYATA M, WARD JM, LAMBERT G, GONZALEZ FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-44.
45. 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.
46. 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.
47. AGARWAL RC, SINGH SP, SARAN RK, DAS SK, SINHA N, ASTHANA OP ET AL. Clinical trial of guggulipid—a new hypolipidemic agent of plant origin in primary hyperlipidemia. *Indian J Med Res* 1986; 84: 626-34.
48. NITYANAND S, SRIVASTAVA JS, ASTHANA OP. Clinical trials with guggulipid. A new hypolipidaemic agent. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 323-8.
49. SZAPARY PO, WOLFE ML, BLOEDON LT, CUCCHIARA AJ, DERMARDEROSIAN AH, CIRIGLIANO MD ET AL. Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 765-72.
50. BURRIS TP, MONTROSE C, HOUCK KA, OSBORNE HE, BOCCHINFUSO WP, YADEN BC ET AL. The hypolipidemic natural product guggulsterone is a promiscuous steroid receptor ligand. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 948-54.
51. DURAN-SANDOVAL D, MAUTINO G, MARTIN G, PERCEVAULT F, BARBIER O, FRUCHART JC ET AL. Glucose regulates the expression of the farnesoid X receptor in liver. *Diabetes* 2004; 53: 890-8.
52. STAYROOK KR, BRAMLETT KS, SAVKUR RS, FICORILLI J, COOK T, CHRISTE ME ET AL. Regulation of carbohydrate metabolism by the farnesoid X receptor. *Endocrinology* 2005; 146: 984-91.
53. WITTENBURG H, LYONS MA, LI R, CHURCHILL GA, CAREY MC, PAIGEN B. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 868-81.
54. MOSCHETTA A, BOOKOUT AL, MANGELSDORF DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. *Nat Med* 2004; 10: 1352-8.
55. SZANTO A, NARKAR V, SHEN Q, URAY IP, DAVIES PJ, NAGY L. Retinoid X receptors: X-ploring their (patho) physiological functions. *Cell Death Differ* 2004; 11 Suppl 2: S126-43.
56. CLAUDEL T, LEIBOWITZ MD, FIEVET C 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.
57. SHEN Q, CLINE GW, SHULMAN GI, LEIBOWITZ MD, DAVIES PJ. Effects of rexinoids on glucose transport and insulin-mediated signaling in skeletal muscles of diabetic (db/db) mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 19721-31.