

# Mecanismos de entrada y salida del colesterol de las células y del organismo: implicaciones para el tratamiento farmacológico

J. JOVEN

Laboratoris Clinics. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus. Tarragona

Casi todas las células de mamíferos son capaces de producir su propio colesterol (síntesis), recibirlo del exterior por medio de las lipoproteínas circulantes (entrada), y liberarse de él (salida) expulsándolo al exterior. Sin embargo, ninguna es capaz de destruir la molécula (catabolismo), a pesar de que el exceso de colesterol es tóxico y tienen que tomarse medidas de seguridad para limitar la concentración de colesterol libre. Todos estos procesos tienen lugar al mismo tiempo y están perfectamente y fuertemente regulados en el *Homo sapiens* para asegurar un perfecto equilibrio u homeostasis, lo cual indica que su función es vital para la buena marcha del organismo. Cuando este equilibrio se rompe, se presenta la enfermedad.

El paradigma lo constituye la arteriosclerosis\*, pero no es la única enfermedad involucrada. En la enfermedad de Alzheimer, también hay un mal funcionamiento del metabolismo del colesterol; si disminuye el colesterol de las membranas de las neuronas del hipocampo, se inhibe la formación de beta-amiloide (1). Otro ejemplo es el conocido papel que juega el colesterol de membrana que los virus utilizan como señal para determinar su acción (2), o determinar el sitio por el que entra y sale de la célula (3).

\* El autor considera que la relación causa-efecto entre el colesterol y la arteriosclerosis está bien fundado y que por tanto no necesita apoyarse en citas bibliográficas. El grado de redundancia científica alcanzado en este campo es espectacular.

\*\*El término hace referencia a la ya abandonada costumbre de transportar los troncos de los árboles por el curso de los ríos, agrupándolos para favorecer su manejo y dirigirlos al aserradero, pero sin llegar a formar un compartimiento estanco. En español podría corresponder a la palabra *balsa*; en catalán corresponde a *rai*, siendo nuestro ex-ministro de Hacienda, Josep Borrell, un claro ejemplo de *raier*.

## PAPEL DEL COLESTEROL EN EL ENSAMBLAJE Y FUNCIÓN DE LOS MICRODOMINIOS DE MEMBRANA

Por lo que respecta a la célula, sólo recientemente comienza a entenderse la verdadera función del colesterol. Todavía hay libros de texto que sólo destacan su capacidad para tornar más rígidas las membranas celulares, con lo que éstas durarían más y tendrían una menor permeabilidad pasiva. Sin querer quitar importancia a esta función, parece que el colesterol tiene un papel mucho más dinámico y que está en relación con los llamados *lipid rafts*\*\* de la membrana, que son microdominios o agrupaciones de colesterol y esfingolípidos en la parte exoplásmica de la bicapa (4). En estos microdominios se concentran las moléculas de colesterol y de proteínas y por tanto determinan en qué parte de la membrana celular se van a distribuir sus componentes, lo cual a su vez juega un importante papel en la transmisión de las señales moleculares y en la generación de la polaridad de la superficie celular. Para todo ello, es crucial que la cantidad total del colesterol del organismo, la cantidad del colesterol total de cada célula, su distribución entre membranas y su distribución dentro de las membranas, estén perfectamente regulados.

En la matriz fluida de la membrana, se conforman espacios o dominios en los que las moléculas están más ordenadas que en el resto. El colesterol, lo que hace es condensar y empaquetar los esfingolípidos, ocupando los espacios que quedan entre las cadenas de ácidos grasos saturados. En la capa externa de la membrana predominan los glicosfingolípidos y esfingomiélna, mientras

que en la interna predominan glicerolípidos con diferentes grados de saturación. A estas zonas más ordenadas, se incorporan distintas clases de proteínas de membrana: proteínas ancladas en los radicales glicosilfosfatidilinositol (GPI), proteínas transmembranarias, que la atraviesan precisamente en estos microdominios o *rafts*, proteínas unidas al colesterol propiamente dicho y otros tipos de proteínas. La difusión o movimiento de éstas se limitan al tamaño del *raft*, lo cual representa unos 50 nm., o lo que es lo mismo, el espacio ocupado por unas 3.500 moléculas de las cuales unas 30 son proteínas (5). La función de estas proteínas, ya se trate de receptores o de moléculas de reconocimiento, permite el flujo de información entre la célula y su entorno. Si extrajéramos el colesterol, la estructura no podría mantenerse. Aún más, una forma especial de *raft* la constituyen las caveolas, que se forman precisamente por la unión de colesterol con un cierto tipo de proteínas de membrana (caveolinas), formando estructuras que al polimerizarse doblan la membrana y dan la forma de hueco y que tanta importancia tienen para el correcto funcionamiento de la homeostasis de colesterol y otras moléculas (6).

### BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

---

Afortunadamente, no sólo se conoce bien la ruta biosintética sino que se dispone de fármacos que inhiben y, por tanto, permiten modular la síntesis de colesterol. Al inhibir la enzima clave, la hidroximetilglutaril CoA reductasa, el efecto de las estatinas, fármacos que más adelante merecen un amplio espacio, suele ser eficaz en buena parte de indicaciones terapéuticas.

El colesterol se sintetiza en el retículo endoplásmico, un lugar donde no existen los *rafts* o microdominios, aunque pronto se incorporan a los microdominios del aparato de Golgi, donde a su vez se sintetizan los esfingolípidos y de ahí a la superficie celular, donde ambas moléculas tienden a disponerse juntas (7). Esta ruta puede cambiar si la vía secretoria está bloqueada y no pasar por el aparato de Golgi, y entonces el colesterol es transportado a la membrana mediante proteínas específicas, lo cual puede tener importancia en algunas enfermedades caracterizadas por el acúmulo de lípidos. Estas proteínas han sido identificadas y se denominan proteína de unión a esteroides 2 (*sterol binding protein 2*) y el complejo caveo-

lina-chaperona. La distribución espacial de estas moléculas con respecto a las células varía según el tipo y función celular, y así las caveolas sólo se encuentran en la membrana basolateral de las células epiteliales, pero en cualquier lado de la membrana de las neuronas.

En las gónadas y en las suprarrenales, donde el colesterol es utilizado como precursor en la síntesis de las hormonas esteroideas, éste es transportado desde el retículo endoplásmico a las mitocondrias, probablemente por contacto directo entre membranas. De la membrana externa de la mitocondria a la interna, el colesterol es transportado mediante una proteína específica, la proteína reguladora de la esteroidogénesis (StAR; de *steroidogenic acute regulatory protein*).

### ENTRADA DE COLESTEROL EXÓGENO EN LAS CÉLULAS

---

A pesar de que las células pueden fabricarse su propio colesterol para satisfacer sus necesidades, el colesterol puede ser captado del plasma cuando éste circula en forma de lipoproteínas, mediante dos mecanismos (8): 1) simple transferencia desde la lipoproteína a la capa externa de la membrana (desorción), o 2) captura de lipoproteínas mediante receptores específicos. Desde el punto de vista cuantitativo, y de conocimientos acumulados, destaca la bien conocida ruta de entrada de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, de *low density lipoprotein*) que encuentran su receptor específico en huecos especiales de la membrana ricos en una proteína especial, la clatrina. El complejo LDL-receptor se internaliza en la célula y se separa de forma que el receptor puede reciclarse y la LDL sigue su camino en un endosoma específico, donde los ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol libre se recicla continuamente en las membranas celulares. En el último paso, la salida del colesterol de los endosomas o lisosomas al retículo endoplásmico, intervienen unas proteínas, cuyo defecto es causante de la enfermedad de Niemann-Pick, cuya patogenia sólo recientemente se ha aclarado (9). Los pacientes afectados de esta enfermedad no pueden liberarse del colesterol de los lisosomas o endosomas tardíos; consecuentemente las células se llenan de este material y en poco tiempo dejan de funcionar correctamente, lo que lleva a una clínica neurológica y visceral que termi-

na con la muerte en la infancia. En el 95% de los casos, la proteína alterada es la NCP1, una proteína de membrana con cinco dominios transmembranarios y que funciona como una verdadera bomba de colesterol. Aparentemente, pertenece a un grupo de proteínas, permeasas, que se encargan del transporte de diversas sustancias lipofílicas, y que hasta hace poco sólo se habían descrito en las células procariotas (9). También se ha descubierto otro defecto molecular que, mucho menos frecuentemente (<5%), causa enfermedades de tipo lisosomal (10). Se trata de una proteína que se une directamente al colesterol, denominada HE1 o NCP2, y que presumiblemente actúa en cascada con la proteína NCP1 y otras, todavía por descubrir. Lo interesante estriba en que, al menos en cultivos celulares, la sustitución de las proteínas defectuosas por otras funcionalmente correctas, revierte la acumulación de colesterol y permite el estudio directo del manejo del colesterol por las células.

El colesterol de las LDL no sólo se recicla en las membranas celulares sino que también puede ser directamente transportado al retículo endoplásmico donde se esterifica mediante la acción de la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (11,12). El colesterol libre (no esterificado) es una molécula extremadamente tóxica, y ese es el mecanismo por el que la célula disminuye esa acción, depositándose en el citoplasma de manera relativamente inocua. Esta ruta metabólica tiene lugar en la célula de dos maneras diferentes, o bien pasando directamente al aparato de Golgi, o bien utilizando un sistema de transporte proteico. En este último caso, se ha identificado una proteína transportadora similar a la StAR de las mitocondrias (13).

### SALIDA DEL COLESTEROL DE LAS CÉLULAS

El colesterol celular se pierde constantemente mediante su liberación a las lipoproteínas circulantes en un mecanismo cuantitativamente importante y relativamente rápido, aproximadamente el 0,1% del contenido de colesterol por minuto (14). Esta liberación desde la membrana celular tiene lugar por simple desorción al entrar en contacto las lipoproteínas o bien puede inducirse mediante la unión previa de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, de *high density lipoproteins*) a recep-

tores específicos (15), o bien las vesículas citoplásmicas alcanzan las membranas celulares en un proceso mal conocido. Todo ello constituye lo que se denomina transporte inverso de colesterol, en oposición a la captación del colesterol circulante. Un proceso similar, aunque de sentido fisiológico muy diferente, es el clásico de algunos tejidos como el hígado y el intestino, que liberan colesterol (esterificado) a la circulación, mediante la síntesis de lipoproteínas (16).

Respecto a este transporte inverso, actúa de forma bien diferente el colesterol que está en los *rafts*, que el que se dispone en estructuras menos ordenadas. La extracción del colesterol por las HDL (o por métodos químicos *in vitro*, como la acción de detergentes) es más lento y dificultoso si éste se encuentra integrado en uno de los microdominios, por lo que parece claro que necesitará algún mecanismo auxiliar. También en este proceso ha sido muy útil el estudio de una enfermedad genética, la enfermedad de Tangier, que está causada por la pérdida de función de una proteína transportadora, denominada ABCA1 (de *ATP-binding cassette*) (17, 18). La enfermedad se manifiesta por un catabolismo de las HDL aumentado, lo cual disminuye la salida del colesterol de la célula con el consiguiente acúmulo celular e hipercolesterolemia. Recientemente (19), se ha esclarecido la relación entre la salida del colesterol mediada por la ABCA1 y la acción de algunos receptores nucleares, lo cual ha dado lugar a su vez a otros estudios que probablemente van a concluir en nuevas formas de tratar la hipercolesterolemia.

Las células, en general, están expuestas a una gran cantidad de sustancias químicas tales como productos del metabolismo intermediario, hormonas, e incluso tóxicos ambientales. Una manera de adaptarse a esos contactos fisiológicos o toxicológicos lo constituyen los receptores nucleares que se unen a esas moléculas, migran hacia el núcleo y comienzan cambios en la transcripción de algunos genes. Hasta ahora se han identificado 70 de esos receptores, pero ni siquiera la mitad tiene ligandos conocidos (20), por lo que también se denominan receptores nucleares "huérfanos". Este campo es de gran interés para la industria farmacéutica, ya que fármacos similares a esos ligandos podrían ser utilizados para el tratamiento de enfermedades causadas por defectos en las rutas metabólicas en las que estos receptores nucleares están involucrados. Algunos receptores

involucrados en el metabolismo de los lípidos forman heterodímeros obligados con receptores del retinoide X (RXR) y son activados por agonistas del tipo rexinoides. En animales, el tratamiento con rexinoides provoca cambios notables en la homeostasis del colesterol, tales como inhibición de la absorción del colesterol y represión de la síntesis de ácidos biliares. Los rexinoides ejercen esas acciones regulando la expresión del transportador ABCA1 y la enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares, la CYP7A1 (19).

Muchos pacientes consumen fármacos que disminuyen la concentración plasmática de colesterol bloqueando la síntesis del mismo en las células, pero pocas posibilidades terapéuticas están dirigidas a evitar que con la dieta entre nuevo colesterol, o aprovechar las rutas metabólicas que permiten expulsarlo de nuestro organismo. Esto podría hacerse precisamente mediante fármacos que activaran receptores del retinoide X. En efecto, el RXR y el receptor X del hígado (LXR, de *liver X receptor*), juntos activan genes cuyos productos son necesarios para que el hígado convierta el colesterol en ácidos biliares y éstos sean eliminados en el intestino. En concreto, el fármaco LG268, un rexinoide, se une y activa al RXR, reduciendo la concentración de colesterol en el hígado de los ratones. Cuando se utilizaron ratones que no podían sintetizar los receptores LXR, en lugar de aumentar el colesterol aún disminuía más, observando que interferían en la absorción de colesterol. Lo que realmente ocurría es que el fármaco estimulaba la síntesis de ABCA1 en las células de la pared intestinal, lo que hace que el colesterol (y otros lípidos) pase por la luz intestinal sin ser absorbido. Lo que tal vez sea más importante en un futuro es que también activa la salida del colesterol fuera de los macrófagos, las células que contribuyen a formar la placa de arteriosclerosis (23). LG268 no sólo activa la acción del conjunto RXR-LXR sino que también lo hace con el conjunto RXR-FXR (de *farnesoid X receptor*). FXR es un receptor de ácidos biliares que reduce la producción de ácidos biliares, lo cual ayuda a inhibir la absorción de colesterol porque los ácidos biliares disuelven los lípidos que de otra manera no podrían absorberse al tener una naturaleza hidrófoba (19,22). De hecho, algunos rexinoides ya se utilizan en el tratamiento de neoplasias terminales, sin embargo, los efectos secundarios son lo suficientemente importantes, por ejemplo hipertrigliceridemia, como para hacerlos

inservibles en la prevención primaria y secundaria de la arteriosclerosis. Están en fase de ensayo clínico nuevos fármacos (Ezetimibe, SCH 58235) que también disminuyen la absorción de colesterol por otros mecanismos y probablemente pueden ser un coadyuvante al tratamiento ya clásico con estatinas.

## SALIDA DEL COLESTEROL DEL ORGANISMO

La salida del colesterol del organismo, en cierto modo tiene similitud con la salida del colesterol de las células y el conocimiento de las rutas metabólicas involucradas, está mejorando merced a estudios en la enfermedad de Tangier, la sitosterolemia (23), y al reciente hallazgo de que los ácidos biliares son los ligandos fisiológicos del FXR (24,25). En los humanos, los ácidos biliares más importantes son el ácido cólico, el más abundante, y el quenodeoxicólico, ambos productos de la oxidación del colesterol en una reacción limitada por la enzima colesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa. Ambas moléculas difieren en que el ácido cólico tiene un grupo hidroxilo en la posición 12 $\alpha$  y por tanto requiere otra enzima, la colesterol 12 $\alpha$  hidroxilasa. Tienen dos importantes funciones en el intestino, por una parte, facilitar la absorción de las grasas y vitaminas liposolubles y, por otra, permitir la solubilización del colesterol y su pérdida por las heces. Sólo el quenodeoxicólico se une al FXR (24,25) y al unirse regula la transcripción de la colesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa y activa el gen de una proteína transportadora de ácidos biliares desde el intestino al hígado. El resultado es una disminución neta de ácidos biliares en el intestino y se demuestra que la síntesis y el transporte están regulados y con ello el importante papel que juegan en la homeostasis del colesterol. La colesterol 12 $\alpha$  hidroxilasa, por su parte, determina la proporción entre cólico y quenodeoxicólico existente.

La afinidad (Kd) de esta unión es baja, del rango micromolar (a modo de ejemplo, las hormonas esteroideas se unen con afinidad nanomolar), al igual que otros receptores nucleares tales como el PPAR (de *peroxisomal proliferator activated receptor*) que une ácidos grasos y el LXR (de *liver X receptor*) que une oxisteroles. Cuando se une a sus ligandos, el LXR induce la síntesis de colesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa, el efecto opuesto a la unión del FXR. Ambos receptores están, de alguna forma, inter-

conectados, ya que en ausencia de FXR, el LXR no tiene actividad alguna. El PPAR, por su parte, induce la proliferación de peroxisomas y la síntesis de algunas enzimas involucradas en la beta-oxidación de los ácidos grasos. Curiosamente, los PPAR también son activados por medicamentos tales como los fibratos (26). Los peroxisomas catalizan la síntesis del colesterol y otros isoprenoides, así como ciertos pasos en la oxidación del colesterol a ácidos biliares. De hecho, los FXR se identificaron inicialmente como receptores del farnesol, un metabolito intermedio en la síntesis del colesterol por parte de los peroxisomas (27). Por tanto, los FXR, LXR y PPAR regulan la homeostasis del colesterol y de los ácidos grasos, de forma interrelacionada, ya que la cantidad de ácidos grasos libres y de colesterol en las células, aumenta cuando los ésteres de colesterol (liberados por las LDL a los lisosomas) son hidrolizados. Ambas moléculas son potencialmente tóxicas, y por ello no es extraño que la célula disponga de mecanismos que se ocupen de ellos al mismo tiempo. Finalmente, hay receptores hormonales involucrados en la homeostasis del colesterol, tales como los específicos para glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas. El PXR (de *pregnane X receptor*) es otro receptor nuclear que regula la expresión de la colesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa y aumenta el flujo de ácidos biliares (28) y tiene interés porque es activado por algunos fármacos. El ligando endógeno más efectivo es la corticosterona y el fármaco más afín es la rifampicina; algunos fármacos similares a la rifampicina (ansamicinas) han sido ensayados como hipolipemiantes, ya que no tienen actividad antibiótica y son eficaces probablemente por la unión a PXR.

Como ha quedado suficientemente claro, los esteroides son constituyentes esenciales de las membranas celulares. Los esteroides sintetizados por las plantas y los animales son muy parecidos y difieren únicamente en la naturaleza de sus cadenas laterales; por ejemplo, el sitosterol tiene un grupo etilo suplementario. Normalmente, el sitosterol no se absorbe, pero se ha descrito un trastorno recesivo, la sitosterolemia, en la que los pacientes acumulan grandes cantidades de sitosterol en muchos tejidos, tienen hipercolesterolemia y desarrollan arteriosclerosis precozmente (29). El trastorno parece estar en mutaciones de genes de la superfamilia de transportadores ABC (23). Otra mutación en el ABCA1, que produce la enfermedad de Tangier, abre la posibilidad de

conocer mejor el transporte del colesterol al exterior de las células. De forma similar, el conocimiento de estas mutaciones puede hacer comprender los mecanismos por los cuales se absorbe el colesterol; de hecho, difícilmente puede estar regulado un proceso que aparentemente es pasivo. Éste y otros trabajos, probablemente esclarezcan dicha cuestión.

El intestino representa un formidable obstáculo a los esteroides de las plantas e incluso del colesterol; no se absorbe más del 5% de aquéllos, ni más que el 40% de éste. Las proteínas transportadoras del sistema ABC expulsan a la luz intestinal los esteroides de las células intestinales, y los transportan desde las células hepáticas al conducto biliar. Muy probablemente, estos mismos transportadores intervengan en el trasiego del colesterol, ya que en los pacientes con sitosterolemia, la absorción de colesterol está muy aumentada. Es decir, que si bien la entrada en la célula intestinal del colesterol puede ser pasiva, la salida se ve muy facilitada por la existencia de transportadores que a su vez pueden ser regulados de alguna forma. Dos genes defectuosos se han encontrado en la sitosterolemia: ABCG5 y ABCG8. Muy probablemente los productos de esos genes actúan de forma coordinada, ya que se encuentran muy cercanos en el genoma, y probablemente tengan que ver con los LXR y por tanto sean importantes en la homeostasis del colesterol (23).

Los miembros de los transportadores ABC son proteínas de membrana integradas que acoplan la energía derivada de la hidrólisis de adenosin trifosfato al transporte de varios sustratos a través de las membranas celulares. Las formas activas pueden estar constituidas ya por un sólo polipéptido con dos dominios ABC y 12 hélices transmembranarias, o bien dos polipéptidos, cada uno con un sólo dominio ABC y seis hélices transmembranarias. Las moléculas grandes acostumbran a estar en la membrana plasmática, mientras que las pequeñas se disponen en las membranas intracelulares. Además de la enfermedad de Tangier (ABCA1), el funcionamiento defectuoso de estos transportadores es la causa de varias enfermedades, especialmente la fibrosis quística (ABCC7, que transporta iones cloro) y la adrenoleucodistrofia (ABCD1, que transporta cadenas de ácidos grasos muy largas).

Como todos los receptores nucleares, los LXR son factores de transcripción que permanecen inactivos en

ausencia de sus ligandos, en este caso las formas hidroxiladas de colesterol. La función biológica de los LXR, por tanto, es detectar concentraciones altas de colesterol y responder aumentando la expresión de genes que limitan su acumulación: 1) aumentando la síntesis de ácidos biliares induciendo la expresión de colesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa; 2) incrementando la salida de colesterol de los tejidos periféricos, induciendo la expresión de ABCA1 y ABCG1; y 3) inhibiendo la absorción de colesterol en el intestino activando ABCA1 y probablemente ABCG5 y ABCG8. Por todo ello, no es de extrañar que la industria farmacéutica considere a los LXR objeto de toda su atención.

### REGULACIÓN GLOBAL DEL CONTENIDO DE COLESTEROL CELULAR

Dentro de los muchos mecanismos que conforman la homeostasis del colesterol, el mejor conocido es el que hace referencia al control de la biosíntesis en el retículo endoplásmico. La comprensión de los circuitos reguladores que controlan las enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos y de colesterol, así como la captación de las LDL, se la debemos a los trabajos de Goldstein, Brown y sus colaboradores (30,31). En este sistema de control intervienen unos factores de transcripción unidos a membrana llamados SREBPs (de *sterol regulatory element-binding proteins*) que activan los genes que regulan la captación y la síntesis de colesterol. Estos factores de transcripción migran entre las membranas del retículo endoplásmico y las de Golgi, de las que se separan por sendas reacciones proteolíticas dependientes de un cofactor denominado SCAP (de *SREBP cleavage-activating protein*) que contiene un dominio sensible a la presencia de colesterol. Cuando la concentración de colesterol intracelular baja, el complejo SREBP-SCAP se traslada desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, donde tiene lugar la liberación del SREBP activo que es transportado al núcleo. Éste es el primer ejemplo de un proceso de salida del retículo endoplásmico que está bajo control metabólico, pero no explica cómo el poco colesterol que pueda haber en el retículo (un 0,5% del total) es capaz de regular la concentración total de colesterol. Una vez más, podría explicarse por la presencia de *rats*, de modo que aumentando la concentración de colesterol más allá de la de saturación de estos microdominios, aumentaría

la concentración de colesterol en las zonas menos ordenadas, quedando libre para trasladarse al retículo endoplásmico donde bloquearía el transporte del SREBP-SCAP al aparato de Golgi (30, 32).

Otro aspecto bien conocido de mecanismo regulador es el que hace referencia al tráfico de endosomas y lisosomas, que degradan los esfingolípidos endocitados y que extraen el colesterol liberado por las LDL, endocitadas a su vez, para ser transportados para otros menesteres. Esta asociación preferente entre esfingolípidos y colesterol puede estar en el origen de algunas enfermedades como la de Gaucher o la de Niemann-Pick. Que los esfingolípidos se degraden normalmente depende de que el colesterol abandone los lisosomas; para la activación de las hidroxilasas de esfingolípidos se requieren fosfolípidos ácidos, de los cuales el principal es el ácido lisobifosfatídico. Este lípido se localiza en la capa interna de las membranas de los endosomas tardíos y juega un papel importante en la salida del colesterol (11, 33).

También hay indicios de que la concentración de fosfolípidos y de colesterol están regulados de forma coordinada, ya que su relación es tan íntima y aparentemente tan importante en las membranas celulares. Existen datos que sugieren que ello es así y que los oxisteroles actúan como sensores, aunque la regulación de la síntesis de fosfatidilcolina también está unida a la carga de colesterol (34). Un oxisterol, el 25-OH-colesterol, se une a una proteína, la OSBP (de *oxysterol binding protein*), que pertenece a una familia relativamente grande de proteínas sin función conocida. La distribución de OSBP que se localiza tanto en el complejo de Golgi como en el citoplasma, está regulada por el contenido de colesterol; cuando disminuye la cantidad de colesterol intracelular el OSBP se traslada al complejo de Golgi y se activa la síntesis tanto del colesterol como de la esfingomielina (35).

Finalmente, por lo que hace referencia a los mecanismos de control, ha de considerarse que el colesterol, a diferencia de otros componentes de las membranas, no es metabolizado o catabolizado, sino que simplemente es expulsado de las células, dejando el problema en otro sitio. El hígado juega un papel importante en la eliminación del colesterol que se ha extraído de los tejidos periféricos mediante la incorporación a las HDL circulantes. Las HDL son captadas por receptores *scavenger* B1

(36) y parte de su colesterol es metabolizado a sales biliares y eliminado, junto a los fosfolípidos, por secreción en la bilis (37, 38).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CB, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6460-6464.
2. Keller P, Simons K. Cholesterol is required for surface transport of influenza virus hemagglutinin. *J Cell Biol* 1998; 140: 1357-1367.
3. Wang JK, Kiyokawa E, Verdin E, Trono D. The Nef protein of HIV-1 associates with rafts and primes T cells for activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 394-399.
4. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; 387: 569-572.
5. Pralle A, Keller P, Florin EL, Simons K, Horber JK. Sphingolipid-cholesterol rafts diffuse as small entities in the plasma membrane. *J Cell Biol* 2000; 148: 997-1008.
6. Fielding CJ, Fielding PE. Cholesterol and caveolae: structural and functional relationships. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 210-222.
7. Heino S, Lusa S, Somerharju P, Ehnholm C, Olkkonen VM, Ikonen E. Dissecting the role of the golgi complex and lipid rafts in biosynthetic transport of cholesterol to the cell surface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 8375-80.
8. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995; 36: 211-28.
9. Davies JP, Chen FW, Ioannou YA. Transmembrane molecular pump activity of Niemann Pick C1 protein. *Science* 2000; 290: 2295-2298.
10. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, Fensom A, Vanier MT, Wattiaux R, Jadot M, Lobel P. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 2000; 290: 2298-2301.
11. Liscum L, Munn NJ. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 19-37.
12. Sturley SL. Molecular aspects of intracellular sterol esterification: the acyl coenzyme A: cholesterol acyl transferase reaction. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 167-173.
13. Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000; 290: 1721-1726.
14. Johnson WJ, Mahlberg FH, Rothblat GH, Phillips MC. Cholesterol transport between cells and high density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1085: 273-298.
15. Rothblat GH, de la LLera-Moya M, Atger V, Kellner WB, Williams DL, Phillips MC. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res* 1999; 40: 781.
16. Olofsson SO, Asp L, Boren J. The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 341-346.
17. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genet* 1999; 22: 347-351.
18. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genet* 1999; 22: 352-355.
19. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JM, Medina J, Li L, Lustig K, Shan B, Heyman RA, Dietschy JM, Mangelsdorf DJ. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-1529.
20. Kliewer SA, Lehman JM, Willson TM. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. *Science* 1999; 284: 757-760.
21. Costet P, Luo Y, Wang N, Tall AR. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 28240-28245.
22. Orso E, Broccardo C, Kaminski WE, Bottcher A, Liebisch G, Drobnic A, Chambenoit O, Diederich W, Langmann T, Spruss T, Luciani M, Lackner KJ, Chimini G, Schmitz G. Transport of lipids from golgi to plasma membranes is defective in tangier disease patients and Abc1-deficient mice. *Nature Genet* 2000; 24: 192-196.
23. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.
24. Makishima M, Okamoto A, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365.
25. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, Stimmel JB, Willson TM, Zavacki AM, Moore DD, Lehmann JM. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999; 284: 1365-1368.
26. Göttlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4653-4657.
27. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83: 883-812.
28. Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Stardinger JL, Watson MA, Jones SA, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92: 73-82.
29. Bjorkhem I, Boberg KM, et al. The Metabolic basis of inherited disease, CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle Eds. McGraw-Hill, New York, ed 7, 1995; pp: 2073-2099.
30. Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11041-11048.
31. Brown MS, Ye J, Rawson RB, Goldstein JL. Regulated intramembrane proteolysis: a control mechanism conserved from bacteria to humans. *Cell* 2000; 100: 391-398.
32. Lange Y, Ye J, Rigney M, Steck TL. Regulation of endoplasmic reticulum cholesterol by plasma membrane cholesterol. *J Lipid Res* 1999; 40: 2264-2270.
33. Kobayashi T, Beuchat MH, Lindsay M, Frias S, Palmiter RD, Sakuraba H, Parton RG, Gruenberg J. Late endosomal membranes rich in lysobisphosphatidic acid regulate cholesterol transport. *Nature Cell Biol* 1999; 1: 113-118.
34. Ridgway ND. Interactions between metabolism and intracellular distribution of cholesterol and sphingomyelin. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1484: 129-141.

35. Ridgway ND, Dawson PA, Ho YK, Brown MS, Goldstein JL. Translocation of oxysterol binding protein to Golgi apparatus triggered by ligand binding. *J Cell Biol* 1992; 116: 307-319.
36. Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 123-131.
37. Cohen DE. Hepatocellular transport and secretion of biliary lipids. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 295-302.
38. Elferink RP, Groen AK. The mechanism of biliary lipid secretion and its defects. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 59-74.