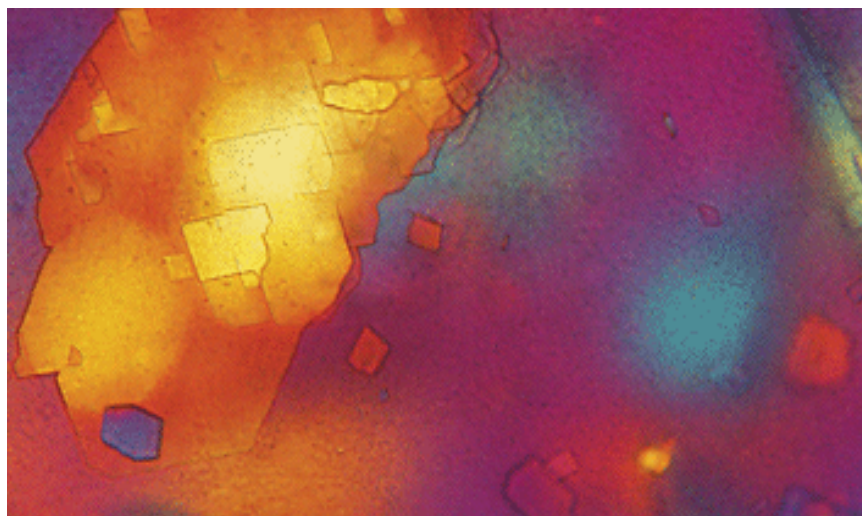


21 DE NOVIEMBRE DE 04

## Nuevos y prometedores rumbos para el tratamiento de cálculos biliares



**Image Title:** La imagen de microscopía con luz polarizada de la bilis de la vejiga biliar muestra la deposición de cristales de colesterol, que pueden formar cálculos biliares en condiciones bioquímicas adecuadas. - Cortesde David Mangelsdorf/HHMI en el Centro Mco UT Southwestern

Un prometedor compuesto experimental previene la enfermedad de cálculos biliares de colesterol en ratones, estimulando la vía bioquímica que controla la secreción hepática de ácidos biliares, según indican nuevos estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

Los resultados sugieren nuevas metodologías para el desarrollo de drogas para prevenir la enfermedad, la cual afecta a unos 20 millones de personas al año. Los estudios también proponen estrategias nuevas para desarrollar pruebas de diagnóstico con el fin de identificar a las personas que tienen un mayor riesgo genético de desarrollar cálculos biliares.

Un equipo de investigación conducido por David J. Mangelsdorf, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) que se encuentra en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern, en Dallas, publicó sus resultados en el número del 21 de noviembre de 2004, en la

versión adelantada en Internet de la revista *Nature Medicine*. Entre los coautores del artículo se encuentran Antonio Moschetta, investigador asociado del HHMI, y Angie Bookout, del laboratorio de Mangelsdorf.

---

"Lo que vimos fue increíble. Después de sólo cinco a siete días de tratamiento, estos animales, que tenían una dieta que normalmente produciría la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, no presentaban ningún rastro de la misma."

- David J. Mangelsdorf

---

“Lo que vimos fue increíble”, dijo Mangelsdorf. “Después de sólo cinco a siete días de tratamiento, estos animales, que tenían una dieta que normalmente produciría la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, no presentaban ningún rastro de la misma”.

Los cálculos biliares se forman debido a una interrupción en el equilibrio normal de ácidos biliares y de fosfolípidos que son bombeados desde el hígado hasta la vejiga biliar. Luego, la bilis se sobresatura con colesterol, que aún sigue siendo bombeado a la bilis bajo el control de otra vía metabólica. Esta sobresaturación hace que el colesterol se precipite en forma de cristales, los cuales pueden formar cálculos biliares en condiciones creadas por el desequilibrio químico. El cambio subsiguiente en las condiciones bioquímicas y en la formación de cálculos biliares activa entonces la inflamación, que es el síntoma principal de los pacientes que sufren de la enfermedad de cálculos biliares de colesterol (CGD, por sus siglas en inglés).

En sus estudios, los investigadores intentaron determinar la función de una proteína conocida como receptor farnesoide X (FXR, por sus siglas en inglés), que controla genes cuyas proteínas regulan el transporte de ácidos biliares y de fosfolípidos desde el hígado a la vejiga biliar. Estudios anteriores habían indicado que la actividad de FXR es baja en cepas de ratones que son más susceptibles a la enfermedad de cálculo biliar.

Para estudiar la función de FXR, los investigadores utilizaron un ratón knock-out que carecía del gen *FXR*. Luego, alimentaron a los ratones con una dieta “litogénica”, que está diseñada para inducir la formación de cálculos biliares porque es alta en colesterol y en otros componentes biliares.

Los ratones son buenos modelos para la CGD, dijo Mangelsdorf, porque los ratones y los seres humanos tienen las mismas vías reguladoras genéticas para controlar los componentes de la bilis. Además, la versión de CGD en

ratón imita fisiológicamente la enfermedad que se observa en seres humanos.

Los análisis que realizaron los investigadores de los componentes de la bilis en los ratones knock-out revelaron saturación de colesterol y niveles más bajos de lípidos biliares, lo que da por resultado cristales de colesterol -condiciones que se asemejan mucho a las de seres humanos con CGD-. También encontraron que los ácidos biliares creaban las mismas condiciones hidrofóbicas e inflamatorias que son características de la enfermedad humana.

Finalmente, los investigadores midieron, en los ratones knock-out, la actividad de genes que se sabe son regulados por FXR. Entre éstos, encontraron actividad baja en los que están involucrados en el transporte de componentes lipídicos de la bilis.

“Una vez que establecimos que los animales que carecían de FXR eran mucho más susceptibles que los animales normales a tener todas las secuelas de la CGD, decidimos explorar los efectos que tendría el aumento en la actividad de FXR en una cepa de ratón que se sabía que tenía FXR, pero que también era propensa a la enfermedad”, dijo Mangelsdorf. “Queríamos determinar si tal droga podría restablecer el equilibrio apropiado de los componentes biliares”.

Para lograr esto, los investigadores les dieron a los ratones propensos a CGD, que fueron alimentados con una dieta litogénica, un compuesto sintético -cuyo nombre código era GW4064- que se sabe imita el producto químico natural que activa a FXR.

Mangelsdorf dijo que los efectos del compuesto fueron dramáticos. “La saturación de colesterol, lípidos biliares y hidrofobicidad biliar fueron normales. Y no presentaron ninguna precipitación de cristales de colesterol o inflamación”, dijo. En cambio, los ratones susceptibles que no recibieron GW4064 presentaron evidencias de formación de cálculos biliares. Mangelsdorf dijo que los estudios también demostraron que los ratones knock-out FXR -en los cuales no se esperaba que funcionara la droga- desarrollaron CGD más rápidamente que los ratones susceptibles.

“A pesar de que no hemos demostrado con este estudio que la droga que activa FXR cura la enfermedad una vez que ésta comienza, sí evita que se formen los cálculos biliares”, dijo Mangelsdorf. Aunque se necesitarán estudios adicionales para determinar si la droga que activa a FXR podría disolver cálculos biliares, sus resultados tienen implicaciones clínicas para el diagnóstico y la prevención de CGD, dijo.

“Se sabe que los seres humanos tienen un componente genético de riesgo de CGD que no se ha identificado”, dijo. “A pesar de que la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar seguirá siendo el tratamiento principal para CGD existente, si podemos identificar a los individuos que tienen riesgo

genético, podríamos prevenir la enfermedad. La ausencia de FXR podría ser un marcador de diagnóstico para la predisposición genética a CGD”.

Mangelsdorf dijo que también es interesante la posibilidad de que tal droga prevenga la inflamación pancreática y la “microlitiasis” en personas a quienes se les ha extirpado la vejiga biliar debido a la formación de cálculos biliares. En este trastorno, un sedimento de bilis sobresaturada de colesterol inflama el conducto biliar debido a sus propiedades anormales. Al restaurar las propiedades normales de la bilis, la droga la haría menos viscosa e inflamatoria.

A pesar de que la droga utilizada en los experimentos es un compuesto experimental costoso, dijo Mangelsdorf, “no tengo ninguna duda de que la industria farmacéutica utilizará estos resultados como base para el desarrollo comercial de la droga, siempre que no haya efectos secundarios serios en seres humanos”.