

# NIACINA, DISLIPIDEMIAS Y NUEVOS FÁRMACOS: LA VITAMINA B3, UNA VITAMINA CON RECEPTOR MEMBRANAL CELULAR

GARCÍA G. A. MD

Cátedra de Historia de la Medicina, socio-antropología médica y cultura médica. Unisanitas - Organización Sanitas Internacional (OSI)  
Grupo de Investigación Medicina Translacional. Instituto de Investigación - Organización Sanitas Internacional (OSI).  
Correspondencia: gregalfm@gmail.com

Las dislipidemias se consideran en medicina cardiovascular y en salud pública como el principal factor de riesgo modificable por excelencia en la historia natural de estos trastornos. Quizás el reflejo contundente a nivel patobiológico de este factor de riesgo es la aterogénesis y, por ende, lo que se denomina en el argot médico como el perfil aterogénico, que se caracteriza por la triada de colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad) plasmático bajo, triglicéridos plasmáticos elevados y colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) plasmático alto (1,2).

Dentro del arsenal fármaco-terapéutico para el manejo del síndrome dislipidémico aparece como opción la vitamina B3 en su forma molecular de "ácido nicotínico". El estudio pionero del papel de esta vitamina como fármaco en el manejo de dislipidemias data de 1950, por el Dr. Altschul y colaboradores (3).

Por mucho tiempo se conoció el beneficio de la niacina y la forma como modifica varios patrones metabólicos lipídicos y otros parámetros del metabolismo intermedio; sin embargo, el mecanismo biomolecular clave directo demostró en ser identificado. En la actualidad se considera que la niacina es el fármaco más efectivo que tiene un potencial real de aumentar la HDL, con el cambio positivo de otros marcadores plasmáticos, es así que reduce el colesterol total, el colesterol-LDL, los triglicéridos y las VLDL, y en forma colateral también ha demostrado disminuir otra lipoproteína atípica involucrada directamente en riesgo atero-trombótico, la lipoproteína A [Lp(a)] (4).

La niacina es una vitamina del complejo B, de la cual se conocen 2 vitámeros (es decir, isómeros químicos de ella): el ácido nicotínico y la nicotinamida. Esta vitamina en el contexto de la enfermedad cardiovascular-metabólica posee como blanco terapéutico principal el tejido adiposo blanco, donde inhibe la lipólisis y favorece así una disminución en la presencia de ácidos grasos plasmáticos libres no esterificados a lipoproteínas (*NEFA-del inglés-non-esterified fatty acids-*) y favore también el almacenamiento lipídico intradipocitario. Todo esto se refleja en la disminución en la biosíntesis de triglicéridos y de VLDL en el hígado. Los NEFA inhiben directamente la actividad de un factor proteico conocido como la Colesterol-Ester-Proteína-Transferente (CETP), lo que desfavorece su actividad transferente de colesterol de la LDL a la HDL. Es sabido que este efecto sobre la CETP se debe a que estimulan un inhibidor funcional de la CETP, que se denomina "inhibidor de la CETP (*LITP-del inglés- lipid transfer inhibitor protein-*)". La vitamina B3, al disminuir la lipólisis, disminuye los NEFA y, en esa forma, cesa el efecto inhibitorio del LITP sobre la CETP.

Otras potenciales acciones de la vitamina B3 tendrían que ver con la inhibición de la lipasa-hormono-sensible (HSL) y la triglicérido-lipasa adipocitaria (5). También hay evidencia de cómo el ácido nicotínico inhibe directamente la captación y catabolismo consecuente del HDL, incrementado así indirectamente los niveles de esta lipoproteína protectora. Todo esto resulta ser mucho más importante cuando la investigación de punta ha demostrado que la

HDL posee efectos anti-aterogénicos y protectores cardiovasculares, ya que presenta un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso, anti-oxidativo, anti-trombótico, anti-apoptótico, pro-reparador y pro-trófico endotelial y como si fuera poco, actividad vasodilatadora (6,7).

El efecto neto bioquímico total es la reducción del catabolismo de la HDL y una disminución en la acumulación de ésteres de colesterol en las lipoproteínas LDL. A pesar del conocimiento neto de estos efectos mencionados, por mucho tiempo se desconoció el mecanismo, molecularmente hablando, de la forma como se llevaban a cabo tales actividades.

Algunos hallazgos experimentales del grupo de investigación del Dr. Earl W. Sutherland en 1964, ya sugerían que en células adiposas de rata, el ácido nicotínico inhibía la producción del famoso entonces y recién descubierto segundo mensajero adenosín-monofosfato-3',5' cíclico (AMPc), cuando éstas eran expuestas a la adrenalina (8,9). El AMPc había sido descubierto en 1960 e hizo merecedor al Dr. Sutherland, científico norteamericano, al premio Nobel de Fisiología y Medicina, en 1971.

En los años 80 el grupo de investigación del Dr. Aktories en el Instituto de Farmacología de la Universidad de Heidelberg (Alemania) reportó la presencia bioquímica indirecta de receptores para el ácido nicotínico, y para ese momento ya había claridad de que se inhibía la actividad de la Adenilil-Ciclase, a través de un sistema de proteínas G, lo cual explicaba la disminución en el segundo mensajero AMPc (10,11).

El grupo de investigación del Dr Lorenzen, 20 años después, en el mismo laboratorio alemán, descubren el receptor de membrana para el ácido nicotínico, y lo caracterizan como un receptor del tipo serpiente GPR (*del inglés-G protein-coupled receptor*), de los que se acopla a un sistema de proteínas G como transductor membranar (12,13).

En 2001, en el Instituto de Microbiología Médica, Inmunología e Higiene de la Universidad Técnica de Munich (Alemania) comienza la investigación genética de estos receptores (14) que culmina en 2003, cuando un grupo interdisciplinario de investigadores del Reino Unido y Estados Unidos, patrocinados principalmente por el Laboratorio GlaxoSmithKline, publican la identificación molecular final de tales receptores (15).

A la fecha se han identificados dos receptores para la vitamina B3, y éstos han sido identificados en la nomenclatura especializada para el tipo particular al que pertenecen, como GPR109A (también llamado HM74A) y GPR109B (también denominado previamente HM74) (16). En la parte bioquímica GPR109A se ha identificado como un receptor de alta afinidad, y GPR109B como de baja afinidad (17).

Cuando estos receptores son ligados por el ácido nicotínico inhiben la adenilil-ciclase y, por lo tanto, disminuye la producción del segundo mensajero AMPc, lo cual redundando tanto en la inhibición como en la estimulación de enzimas adipocitarias (efecto metabotrópico) como en un efecto final genético en estas células. Recientemente se ha encontrado también que otro efecto directo intracelular fuera de la inhibición de la Adenilil-Ciclase es la activación de la Fosfolipasa A2.

Como hallazgo adicional, interesante y de profundo impacto en la fisiología metabólica, se determinó en 2005 que un cuerpo cetónico, el beta-hidroxi-butirato, es un ligando endógeno para el receptor GPR109A y así, también probablemente para GPR109B, lo que indirectamente permite deducir que los cuerpos cetónicos frenan la lipólisis adipocitaria a manera de bucle negativo en condiciones fisiológicas (17).

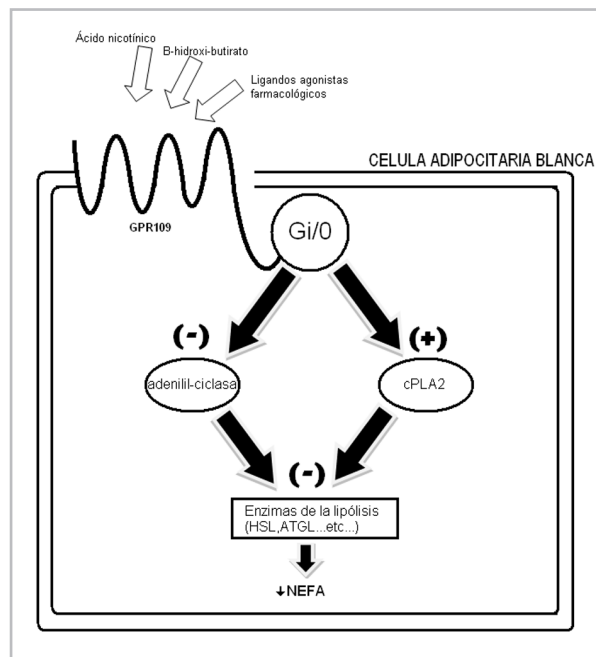


Figura 1. Acción dependiente de receptor membranar de la vitamina B3.

En el catálogo de genética humana mendeliana OMIM (*del inglés-Online Mendelian Inheritance McKusick*), los dos genes codificantes para estos receptores, se catalogan así:

- GPR109A, código de acceso MIM609163, locus génico 12q24.31. También se ha denominado como PUMAG (*del inglés-protein upregulated in macrophages by interferon-gamma-*).
- GPR109B, código de acceso MIM606039, locus génico 12q24.31.

Es evidente que ambos genes están en tándem en la misma región cromosómica, lo cual permite corroborar una probable duplicación génica ancestral durante la evolución

(19). La industria farmacéutica ha trabajado con varios ligandos para estos receptores como posibles fármacos en el manejo de dislipidemia, enfermedad cardiovascular, diabetes y síndrome metabólico, y probablemente tendrán otras utilidades terapéuticas dada la expresión extra-adipocitaria de estos receptores, como lo es el sistema hemato-inmune. Dentro de los fármacos agonistas de receptores y que poseen estructura química derivada del ácido nicotínico están el Acipimox conocido desde 1980 y Acifran desde 1985. De igual forma, algunos potenciales fármacos son derivados de la clase hidroxipirazoles del ácido antranílico (5,20).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson MH, Rosenson RS. Novel targets that affect high-density lipoprotein metabolism: the next frontier. *Am J Cardiol* 2009;104 (10 Suppl):52E-7E.
2. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST et al. HDL as a biomarker, potential therapeutic target, and therapy. *Diabetes* 2009; 58:2711-7.
3. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem* 1955; 54:558-559.
4. Maiese K, Chong ZZ, Hou J et al. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules*. 2009 Sep 9; 14(9):3446-85.
5. Vosper H. Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidaemia. *Br J Pharmacol* 2009; 158:429-41.
6. Murphy AJ, Woollard KJ. High density lipoprotein - a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print].
7. Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:793-9.
8. Carlson LA, Hanggren A. Initial distribution in mice of <sup>3</sup>H-labelled nicotinic acid studied by autoradiography. *Life Sci* 1964; 3:867-871.
9. Butcher RW, Baird CE, Sutherland EW. Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3',5'-monophosphate levels in isolated fat cells. *J Biol Chem* 1968; 243:1705-1712.
10. Aktories K, Jakobs KH, Schultz G. Nicotinic acid inhibits adipocyte adenylate cyclase in a hormone-like manner. *FEBS Lett* 1980; 115:11-14.
11. Aktories K, Schultz G, Jakobs KH. Islet-activating protein prevents nicotinic acid-induced GTPase stimulation and GTP but not GTP gamma S-induced adenylate cyclase inhibition in rat adipocytes. *FEBS Lett* 1983; 156:88-92.
12. Lorenzen A, Stannek C, Lang H et al. Characterization of a G protein coupled receptor for nicotinic acid. *Mol Pharmacol* 2001; 59:349-357.
13. Lorenzen A, Stannek C, Burmeister A et al. G protein-coupled receptor for nicotinic acid in mouse macrophages. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:645-648.
14. Schaub A, Fu"tterer A, Pfeffer K. PUMA-G, an IFN-gamma-inducible gene in macrophages is a novel member of the seven transmembrane spanning receptor superfamily. *Eur J Immunol* 2001; 31:3714-3725.
15. Soudijn W, van Wijngaarden I, Ijzerman AP. Nicotinic acid receptor subtypes and their ligands. *Med Res Rev* 2007; 27:417-33.
16. OMIM [base de datos en Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [citado 4 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
17. Wise A, Foord SM, Fraser NJ et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J Biol Chem* 2003; 278:9869-9874.
18. Taggart AKP, Kero J, Gan X et al. (D)-b-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J Biol Chem* 2005; 280:26649-26652.
19. HUGO [base de datos en Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine, Celera Genomics and the Sanger Center; 1989- [citado 4 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.html>
20. Shen HC. Acyl hydroxypyrazoles as novel agonists for high-affinity nicotinic acid receptor GPR109A: WO2008051403. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19:1149-55.