

Modelo computacional del metabolismo y transporte del colesterol

M. Berbeira Santana¹, A. Talaminos Barroso², L. M. Roa Romero^{2,3}

¹ Grado en Biomedicina Básica y Experimental, Universidad de Sevilla

² Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla

³ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo computacional de tipo compartimental para estudiar nuevas dianas farmacológicas que nos ayuden a tratar la hipercolesterolemia. La estructura fisiológica del modelo se basa en los mecanismos del transporte y metabolismo del colesterol, como son las lipoproteínas y diversos órganos y enzimas presentes en nuestro organismo. El modelo ha sido validado considerando condiciones normales y comparándolo con otros estudios experimentales. Tras la validación, se ha realizado un análisis de sensibilidad en el que obtenemos información relevante sobre los parámetros con mayor sensibilidad en la modificación de la concentración plasmática de colesterol. También se simulan diferentes tipos de terapias, como las farmacológicas, poniéndose de manifiesto la ineficacia de los inhibidores de la proteína de transferencia del ester de colesterol (CETP).

1. Introducción

El metabolismo y transporte del colesterol es una de las rutas bioquímicas más intrigantes para la ciencia actual. La complejidad de sus rutas y su gran variedad enzimática resulta en que, su descripción exacta, sea actualmente muy complicada de desarrollar. Este transporte se realiza por el sistema circulatorio y se encuentra centrado en el órgano metabólico por excelencia, el hígado. En este sentido, la cantidad de colesterol que se regula y su velocidad de distribución por los tejidos se encuentran influidas por diferentes lipoproteínas, tales como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL); así como también otras enzimas localizadas por todo el organismo [1, 2].

El desbalance de algunos de estos procesos puede concluir en un aumento de su concentración plasmática, lo cual ha demostrado ser causa de más de un tercio de las enfermedades arteriales coronarias y que termina ocasionando más de 2.6 millones de muertes anuales globalmente (según fuentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS)) [3]. Esto se debe al aumento en la ingesta de lipoproteínas oxidadas (debido a una acumulación de colesterol en sangre por encima de 200 mg/dl) por los macrófagos localizados en la capa íntima de las arterias y una imposibilidad de retirarlas de su citoplasma; lo que conlleva una reacción inflamatoria y, finalmente, la creación de una placa de grasa denominada ateroma que al crecer, acaba taponando la luz de la arteria, impidiendo el flujo sanguíneo y causando complicaciones en el funcionamiento del aparato circulatorio [1-5].

El objetivo de este trabajo es el diseño y desarrollo de un modelo computacional que describa los mecanismos básicos del metabolismo corporal del colesterol con vistas a realizar un análisis de sensibilidad para detectar qué parámetros de esta red bioquímica son de interés a la hora de producir nuevos fármacos hipocolesterolemiantes o, incluso, mejorar las herramientas diagnósticas y terapéuticas actuales. En el apartado de Materiales y métodos se incluye la estructura fisiológica del modelo, las ecuaciones que rigen los comportamientos dinámicos y la descripción de los parámetros. Seguidamente, en la sección de Resultados y discusión se presenta la validación del modelo, así como un análisis de sensibilidad respecto de los parámetros que presentan mayor sensibilidad en el metabolismo del colesterol. Finalmente, en Conclusiones se resaltan los resultados obtenidos, así como las posibles líneas de trabajo futuras.

2. Materiales y métodos

Para poder analizar los parámetros implicados en la regulación de los niveles de colesterol en sangre, así como su dinámica temporal, se ha desarrollado un modelo matemático compartimental basado en los procesos fisiológicos que toman parte en el transporte del colesterol. La metodología utilizada para la construcción del modelo ha sido: descripción de los compartimentos y las relaciones entre los mismos, cuantificación, codificación, validación y finalmente, análisis de sensibilidad.

El modelo se basa en la existencia de seis compartimentos clave donde podemos encontrar colesterol en el organismo. Además, también existen una serie de interrelaciones entre los diferentes compartimentos debido a la fisiología del metabolismo del colesterol, así como del transporte de éste entre los diferentes órganos (Figura 1).

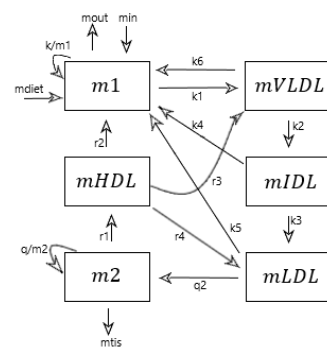


Figura 1. Relaciones entre los compartimentos.

Estos diferentes compartimentos serán las variables de estado del sistema, las cuales están descritas en la Tabla 1, y cuyas variaciones marcarán la dinámica de la concentración de colesterol sanguínea.

Variable de estado	Descripción
m1	Masa de colesterol hepática
m2	Masa de colesterol periférica
mVLDL	Masa de colesterol VLDL
mIDL	Masa de colesterol IDL
mLDL	Masa de colesterol LDL
mHDL	Masa de colesterol HDL

Tabla 1. Descripción de las variables de estado del modelo.

Las interconversiones, actividades enzimáticas o internalizaciones que se producen como parte de la dinámica de estas lipoproteínas durante el transporte serán descritas mediante una serie de parámetros que dependerán de la reacción o proceso en cuestión. Los más importantes están descritos mediante las ratios que presentan en la Tabla 2, mientras que los demás han sido obtenidos de diferentes estudios de la literatura [3, 6].

Parámetro	Descripción	Valor
k	Síntesis hepática	9775.576 mg ² /min
min	Sales biliares reabsorbidas	16.389 mg/min
mdiet	Consumo en la dieta	0.211 mg/min
r3	Actividad CETP HDL-VLDL	0.0002083 mg/min

Tabla 2. Descripción de los parámetros más significativos usados en el modelo y sus valores.

Finalmente, de la descripción del esquema base del modelo, podemos derivar un sistema de seis ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la dinámica temporal del modelo y las ratios de cambio de masa de colesterol en cada compartimento. Esta variación de las variables de estado estará influenciada por la entrada o salida de colesterol que se presente en cada órgano y la ruta que sigue para hacerlo, según lo descrito en la Figura 1.

$$\frac{dm1}{dt} = \frac{k}{m1} + min - mout + mdiet - k1 \cdot m1 + r2 \cdot mHDL + k4 \cdot mIDL + k5 \cdot mLDL + k6 \cdot mVLDL \quad (1)$$

$$\frac{dmVLDL}{dt} = k1 \cdot m1 - k2 \cdot mVLDL + r3 \cdot mHDL - k6 \cdot mVLDL \quad (2)$$

$$\frac{dmIDL}{dt} = k2 \cdot mVLDL - k3 \cdot mIDL - k4 \cdot mIDL \quad (3)$$

$$\frac{dmLDL}{dt} = k3 \cdot mIDL - q2 \cdot mLDL - k5 \cdot mLDL + r4 \cdot mHDL \quad (4)$$

$$\frac{dm2}{dt} = \frac{q}{m2} - mtis + q2 \cdot mLDL - r1 \cdot m2 \quad (5)$$

$$\frac{dmHDL}{dt} = r1 \cdot m2 - r3 \cdot mHDL - r2 \cdot mHDL - r4 \cdot mHDL \quad (6)$$

Cabe destacar el caso de las ecuaciones 1 y 5 en la que observamos términos fraccionarios. Esto se da debido a que en ambos compartimentos (hepático y periférico) la síntesis de colesterol es inversamente proporcional a la masa de colesterol presente en ese momento determinado en el órgano. Por lo que, al dividir la ratio de síntesis de colesterol entre la masa de colesterol total, estamos representando el mecanismo de retroalimentación negativa que nos encontramos dentro de la ruta de síntesis del colesterol.

Las simulaciones y la resolución de las ecuaciones se han realizado en Matlab, un lenguaje de programación para modelado y simulación, mediante el método de Euler.

3. Resultados y discusión

A continuación, se presentan las condiciones iniciales de las variables de estado. Estas son distintas a los valores indicados en la literatura debido a que éstos presentan problemas de estabilidad a la hora de realizar las simulaciones en conjunto con la serie de parámetros anteriormente presentada [3, 6] y han debido de ser modificadas y recalculadas para que la dinámica sea óptima. Esto puede deberse a la gran dificultad teórica y experimental existente a la hora de realizar la parametrización del modelo.

Variable de estado	Condición inicial
m1	1991 mg
m2	222900 mg
mVLDL	733 mg
mIDL	725.8 mg
mLDL	3462 mg
mHDL	54.7 mg

Tabla 3. Valores recalculados de las variables de estado para la serie de parámetros obtenidos por McAuley et al.

3.1. Validación del modelo

Para establecer la validez del modelo se ha partido de unas condiciones fisiológicas normales, considerando como parámetros del modelo, los recogidos en la Tabla 1, y como condiciones iniciales de las variables de estado, los expuestos en la Tabla 2. En los resultados obtenidos de esta simulación (Figura 2) se observa que el comportamiento sigue sin ser totalmente estable, ya que la concentración de colesterol en sangre tiende a aumentar paulatinamente durante todo el tiempo de simulación (25 años). Esto puede ser debido a un reflejo de los mecanismos fisiológicos que se disparan con la edad y que contribuye a un aumento de la concentración, por lo que el modelo representa una dinámica que concuerda con estudios que se están realizando actualmente en el campo [6-8]. Además, observamos que los valores nunca superan los 200 mg/dL, que es el umbral considerado para la hipercolesterolemia en casi la mayoría de los trabajos experimentales actuales, por lo que la dinámica se encuentra entre valores fisiológicos normales y en concordancia con otros estudios. [2, 3, 4, 8]

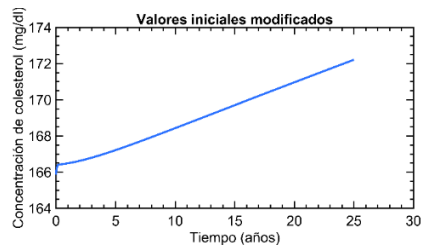


Figura 2. Dinámica observada con las condiciones iniciales modificadas.

Por lo que podemos determinar que el modelo es válido, ya que no solo cumple los criterios de salud sobre los niveles plasmáticos de colesterol [3,5], sino que también es capaz de representar una dinámica descrita en estudios sobre el efecto de la vejez sobre los mecanismos fisiológicos de la homeóstasis del colesterol.

3.2. Análisis de sensibilidad

A continuación, se ha realizado un análisis de sensibilidad de ciertos parámetros clave en el el metabolismo del colesterol. Este análisis puede proporcionar más información acerca de qué procesos, al modificarse su eficacia, van a concluir en un aumento o disminución de la concentración sanguínea de colesterol.

Para ello, se han realizado varias simulaciones como parte del análisis, en las que se irá reduciendo el rendimiento de cada proceso en un porcentaje del total. En todas las simulaciones (menos en la de reducción del consumo de colesterol en la dieta, en la que la reducción será de 50% en 50%) se disminuirá cada parámetro en un 25% hasta llegar al 50% de capacidad total de cada reacción. Las simulaciones efectuadas proporcionan datos cualitativos sobre la sensibilidad de los parámetros escogidos, lo que nos permitirá realizar comparaciones e incluso deducir la viabilidad de esos parámetros como dianas o su uso diagnóstico.

El primer parámetro analizado es la síntesis de colesterol hepático. Esta ruta bioquímica está controlada por una serie de enzimas, siendo la más importante la HMG-CoA reductasa. Los resultados de las simulaciones (Figura 3) coinciden con los de otros autores [3, 8], demostrando que este parámetro es muy sensible a los cambios, por lo que una disminución de la síntesis en el hígado incide en una bajada sustancial de la concentración plasmática de colesterol [3, 4, 6, 8].

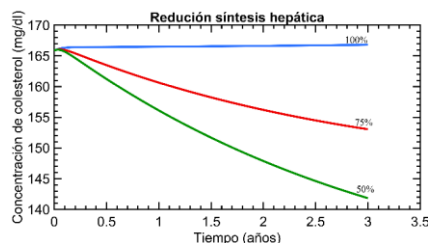


Figura 3. Dinámica del modelo al reducir la síntesis hepática de colesterol.

Este hecho se explota en los tratamientos farmacológicos contra la hipercolesterolemia, ya que estos compuestos inhiben a la enzima anteriormente mencionada, impidiendo la síntesis de colesterol endógeno. Por lo tanto, el modelo

propuesto refuerza el conocimiento existente sobre el uso de estas terapias.

Otro parámetro de interés es la disminución de la reabsorción de las sales biliares excretadas al lumen intestinal. Estas sales pueden ser reabsorbidas en su mayoría por los enterocitos o pueden ser excretadas, con una pérdida de colesterol neta, en las heces. Este parámetro resulta ser de los más sensibles a los cambios, haciendo que, al reducir la reabsorción en un 50%, haya una disminución drástica (se estabiliza aproximadamente a 21 mg/dL) de la concentración sanguínea. Estos comportamientos pueden ser observados en la Figura 4

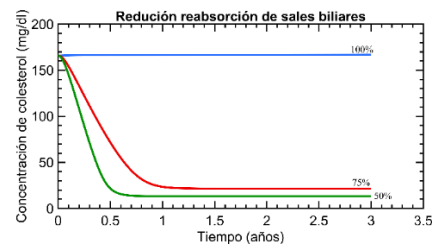


Figura 4. Dinámica del modelo al reducir la reabsorción de las sales biliares por parte de los enterocitos.

Este efecto es buscado por los secuestradores de ácidos biliares, unos fármacos que impiden la reabsorción de éstos, y que no están entre los principales agentes hipolipidémicos utilizados en terapia debido a que las estatinas son más eficaces [9] (al contrario que lo observado en nuestros resultados). Este hecho contradictorio con nuestras simulaciones puede deberse a la falta de un compartimento separado de los tejidos periféricos que es el intestino delgado, un órgano de vital importancia en la regulación del metabolismo del colesterol al ser un lugar de síntesis y almacenamiento, así como una zona de absorción de colesterol exógeno.

El siguiente proceso analizado es la ingesta de colesterol en la dieta. En las simulaciones, este parámetro resultó ser el más sensible (más incluso que las estatinas) al disminuir de manera muy importante y crítica el colesterol en sangre (Figura 5). A la hora de tratar o prevenir la hipercolesterolemia, lo primero que se recomienda es la disminución del consumo de alimentos altos en colesterol. Este hábito ayuda al control de los niveles de este compuesto en sangre, aunque no suele ser tan sensible en los estudios clínicos y biológicos [5]. Esto puede deberse a la misma causa que antes indicada para la reabsorción de sales biliares, lo que que incide en la necesidad de expandir el modelo propuesto para incluir dichas características para una mejor descripción de las dinámicas fisiológicas detrás de la homeóstasis del colesterol.

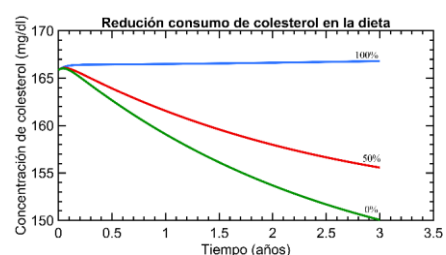


Figura 5. Dinámica del modelo al reducir el consumo de colesterol en la dieta.

Para terminar, se ha realizado el análisis de la actividad de la enzima CETP, que es la encargada de transportar el colesterol desde las HDL a las VLDL, lo que refuerza la permanencia de éste en la sangre. En los últimos años se han sintetizado numerosos fármacos inhibidores de esta enzima, ya que se teorizó una potente actividad hipocolesterolemia, que se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos [1, 10]. Por ello, se ha considerado importante medir la sensibilidad de este proceso, al poderse esclarecer la eficacia o no de este tipo de terapia. Como observamos en la Figura 6, la reducción de la actividad tiene poco efecto sobre los niveles de colesterol en sangre. En este sentido, el modelo es muy poco sensible a las modificaciones de dicha actividad. Incluso su disminución conlleva un ligero aumento de dichos niveles, aunque casi de manera imperceptible.

Estos datos concuerdan con los ensayos clínicos realizados en los que ningún compuesto inhibidor de la enzima CETP ha llegado a superarlos al no modificar la cantidad de colesterol en sangre e incluso teniendo efectos adversos [1, 10], pudiendo deberse a ciertas interferencias entre procesos todavía desconocidos implicados en la fisiología del colesterol.

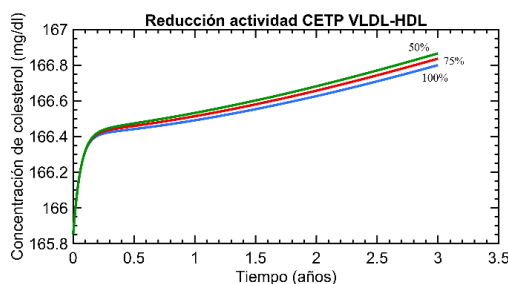


Figura 6. Dinámica del modelo al reducir la actividad CETP.

El resto de parámetros no ha sido incluido en el estudio debido a su poca influencia en la dinámica del modelo.

Finalmente, es de importancia recalcar que el análisis de sensibilidad no sólo ha permitido estudiar qué parámetros poseen una mayor influencia sobre los comportamientos dinámicos del modelo, sino que también reafirman la validez del mismo, al mimetizar resultados experimentales [3-10]. Además, esto nos ayuda a afirmar que la modificación de las condiciones iniciales de las simulaciones se debe a una parametrización errónea y no a una estructura del modelo que, realmente, no fuera la correcta, ya que al modificar los parámetros seguimos teniendo resultados estables.

4. Conclusiones

Mantener el colesterol sanguíneo en ciertos niveles es un proceso complejo y que puede fallar debido a múltiples causas. Establecer un modelo matemático que resuma la dinámica de dichos procesos y que, además, nos ofrezca información acerca de éstos o pueda guiarnos a la hora de investigar terapias, es de vital importancia debido al escaso número de este tipo de modelos actualmente disponibles. El modelo propuesto en este trabajo describe las rutas metabólicas del colesterol, así como esclarece qué parámetros son más sensibles o apoya información de ensayos clínicos. Entre las líneas de trabajo futuras se

incluyen la adición de nuevos compartimentos como el intestino delgado, así como realizar una medición empírica de la mayoría de parámetros posible, dada la dificultad que existe para obtener los mismos. Esto nos proporcionaría una mejor aproximación en la descripción de la dinámica del transporte sanguíneo que nos permitiría ampliar la capacidad del modelo, así como el conocimiento generado por el mismo. Todo esto mejoraría nuestro entendimiento de todo el transporte del colesterol y de los mecanismos implicados en su metabolismo, lo que nos ayudaría a tratar la hipercolesterolemia y evitar una gran cantidad de muertes anuales, así como entender el funcionamiento de nuestro organismo.

Agradecimientos

Por último, agradecer a todas mis compañeras y compañeros que me han ayudado a mejorar este modelo con sus consejos, así como a mis profesores y profesoras que, entre todos, me han permitido ser capaz de realizar algo que hace unos años consideraba imposible.

Referencias

- [1] Gaudet D, Drouin-chartier J, Couture P, Frpc C. Lipid Metabolism and Emerging Targets for Lipid-Lowering Therapy. *Can J Cardiol*, vol 33, sup 7, 2017, pp 872–82. (ISSN: 0828-282X)
- [2] Borja MS, Hammerson B, Tang C, Savinova O V, Shearer C, Oda MN. Apolipoprotein A-I exchange is impaired in metabolic syndrome patients asymptomatic for diabetes and cardiovascular disease. *PLoS One*, vol 12, sup 8, 2017, pp 1–16. (ISSN: 1932-6203)
- [3] Hrydziszko O, Wrona A, Balbus J, Kubica K. Mathematical two-compartment model of human cholesterol transport in application to high blood cholesterol diagnosis and treatment. *Electron Notes Theor Comput Sci*, vol 306, 2014, pp 19–30 (ISSN: 1571-0661)
- [4] August E, Parker KH, Barahona M. A Dynamical Model of Lipoprotein Metabolism. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol 69, 2007, pp 1233–54 (ISSN: 0092-8240)
- [5] Selvakumar R, Rashith Muhammad M, Poornima Devi G. Computational model for monitoring cholesterol metabolism. *Syst Synth Biol*, vol 8, sup 4, 2014, pp 307–11. (ISSN: 1872-5325)
- [6] Mc Auley MT, Wilkinson DJ, Jones JKL, Kirkwood TBL. A whole-body mathematical model of cholesterol metabolism and its age-associated dysregulation. *BMC Syst Biol*, vol 6, pp 1-21 (ISSN: 1752-0509)
- [7] Morgan AE, Mooney KM, Wilkinson SJ, Pickles NA, Mc Auley. Mathematically modelling the dynamics of cholesterol metabolism and ageing. *BioSystems*, vol 145, 2016; pp:19–32 (ISSN: 1537-5110)
- [8] Paalvast, Yared & Kuivenhoven, Jan & Groen, Albert. Evaluating Computational Models of Cholesterol Metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol 1851, sup 3, 2015, pp 1360-76 (ISSN: 1388-1981)
- [9] Página web de Vademecum, secuestradores de Ácidos Biliares. <https://www.vademecum.es/atc-C10AC> (Consultada: Septiembre 2017).
- [10] Página web de la National Lipid Association. <https://www.lipid.org/node/1898> (Consultada: Septiembre 2017).