

REVISION BIBLIOGRAFICA

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos. Su papel en la aterosclerosis, obesidad e hipertensión arterial.

Activated receptors for peroxisomic proliferators. Its role in the atherosclerosis, obesity and high blood pressure.

Dr. Cs. Mikhail Benet Rodríguez¹, Lic. Yosvel Curbelo Pérez².

¹Dr. Ciencias. Especialista de II Grado en Fisiología. Profesor auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. ²Lic en Biología. Aspirante a investigador. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos.

RESUMEN

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos son una familia de factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de los receptores esteroides y que incluye tres subtipos: PPAR α , PPAR γ y PPAR δ . Estos receptores se unen a repeticiones directas hexaméricas en forma de heterodímeros con el receptor del retinoide. Los PPAR regulan la expresión de una amplia variedad de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, la homeostasis energética, la diferenciación celular y la formación de tumores. En esta revisión se describen las características, regulación y los genes diana de los PPAR y se destacan sus implicaciones fisiopatológicas y farmacológicas sobre la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa, la homeostasis energética, la hipertensión arterial y la disfunción endotelial.

Palabras Clave: Proliferadores de peroxisomas; factores de transcripción; receptores de esteroides; metabolismo

ABSTRACT

The receptors activated by peroxisome proliferators are a family of factors of transcription that belong to the superfamily of the steroid receptors and include three subtypes which are PPAR α , PPAR γ and PPAR δ . These receptors join to direct hexameric repetitions in the form of heterodimers with the retinoid receptor. PPAR

receptors regulate the expressions of a great variety of genes that codify the proteins that are implied in the lipid metabolism, the energetic homeostasis, the cellular differentiation and the formation of tumours. This review describes the features, regulation and target genes of the PPAR receptor and the physiopathological and pharmacological implications of the regulation of the lipid and glucose metabolism, the energetic homeostasis, hypertension and endothelial dysfunction.

Key words: Proliferators of peroxisomes; transcription factors; steroid receptors; metabolism

INTRODUCCIÓN

En Cuba, al igual que en muchos países desarrollados, la hipertensión, la obesidad y las consecuencias que se derivan de estos dos factores de riesgo mayores, son en realidad un verdadero problema de salud. Este fenómeno se presenta cada vez con mayor frecuencia en personas jóvenes, situación que alarma a la comunidad médica y científica por las repercusiones que tiene desde todos los puntos de vista.

Muchos son los factores que intervienen en este problema, desde los genéticos hasta los inadecuados estilos de vida, por tanto hablar de uno en específico es muy difícil y hasta incorrecto en muchas ocasiones. Sería mucho mejor hablar de multifactores o multicausalidad. No obstante, en este trabajo nos referiremos a uno de los tantos mecanismos que pueden intervenir en la génesis de la obesidad, la hiperinsulinemia, la

Recibido: 23 de junio de 2004

Aprobado: 12 de agosto de 2004

Correspondencia:

Dr.Cs. Mikhail Benet Rodríguez

aterosclerosis, la hipertensión arterial y como consecuencia de todo esto o de una parte del todo, en las cardiopatías, en los accidentes vasculares y en la arteriopatía periférica. Nos referiremos específicamente a los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) y a su relación con la obesidad la aterosclerosis y la hipertensión arterial.

DESARROLLO

Características de los PPARs

El término de receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPARs) fue utilizado por primera vez en 1990, cuando el primer miembro de la familia, el PPAR α , fue descubierto.(1) Los PPARs son receptores hormonales nucleares que pertenecen a la superfamilia de receptores de esteroides, tiroides y retinoides. Actúan como factores de transcripción mediando cambios de expresión genética específicos tras estímulos naturales o sintéticos. Hasta la fecha, se han descrito tres isoformas diferentes (α , β y γ). Estos receptores nucleares se activan por medio de moléculas estructuralmente diversas que se denominan proliferadores peroxisomales. Los activadores pueden ser moléculas endógenas (ácidos grasos, esteroides) o xenobióticos (sustancias hipolipemiantes como los fibratos).

Al igual que otros receptores nucleares, los PPAR, tienen una serie de características estructurales comunes(2,3). Esto es:

- 1- Una zona de unión al ADN (DBD, DNA binding domain), localizada aproximadamente en la parte central de la molécula receptora. Esta zona es la que presenta una mayor homología entre todos los receptores nucleares conocidos y está compuesta por dos estructuras típicas, los denominados "dedos de zinc" (zinc fingers). Es la que proporciona la especificidad de unión del receptor a regiones determinadas del promotor de los genes diana, denominadas elementos de respuesta hormonal (HRE), en el caso de los PPAR se denomina elementos de respuesta a PPAR (PPRE). Las zonas de unión al DNA contienen secuencias de aminoácidos capaces de interaccionar con átomos de zinc y adoptar una conformación espacial de tipo helicoidal, capaz de reconocer y adaptarse físicamente a secuencias específicas de ADN, lo que permite la unión entre el receptor y los PPRE.
2. Una zona de unión al ligando (LBD, ligand binding domain), en la zona Cterminal de la proteína receptora. Se puede definir esta zona como un interruptor molecular, de manera que en presencia de la molécula de ligando transforma al receptor de una forma transcripcionalmente inactiva a otra capaz de activar la maquinaria de transcripción celular. La zona de LBD presenta una mayor variabilidad que la zona

de DBD. En la porción final de este extremo Cterminal se encuentra una secuencia de transactivación, la AF2, dependiente de ligando y capaz de interaccionar con factores de coactivación necesarios para poner en marcha la maquinaria de traducción génica. Al menos en el caso de los receptores a las hormonas esteroides, esta zona AF2 parece necesaria para la unión de cofactores activadores que interrelacionan al receptor hormonal con la maquinaria básica de transcripción celular (TFIID, B, etc. y ARN polimerasa II) asociada a la caja TATA. Igualmente, en esta zona, así como en zonas adyacentes o superpuestas al DBD, se encuentran las secuencias causantes de la dimerización entre los diversos receptores nucleares.

3. Una zona N-terminal, de gran variabilidad. Esta zona contiene una secuencia, denominada AF1, que posee capacidad intrínseca (independiente de ligando) de transactivación.

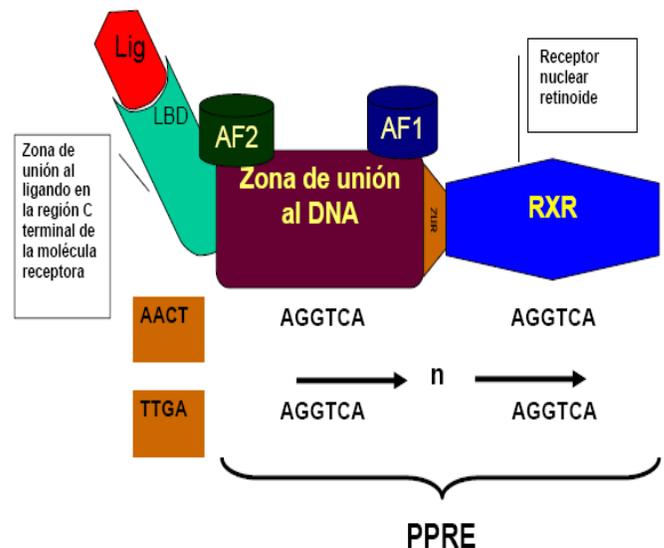


Figura 1 Características estructurales de los PPARs y zonas de unión al elemento de respuesta a PPAR

En un primer estadio, los PPARs se unen al ADN mediante el reconocimiento de secuencias localizadas en la región reguladora de los genes diana, los PPRE.

Estas se componen de seis nucleótidos y consisten en repeticiones directas de la secuencia consenso AGGTCA. Para ello, necesitan heterodimerizarse con el receptor nuclear de retinoides (RXR). De hecho, los PPAR dependen estrictamente de esta heterodimerización con RXR para unirse al ADN, ya que no pueden hacerlo como homodímero ni como monómero. En un segundo estadio, el heterodímero PPAR-RXR interacciona con los PPRE, lo que propicia la regulación de una variedad de genes diana.

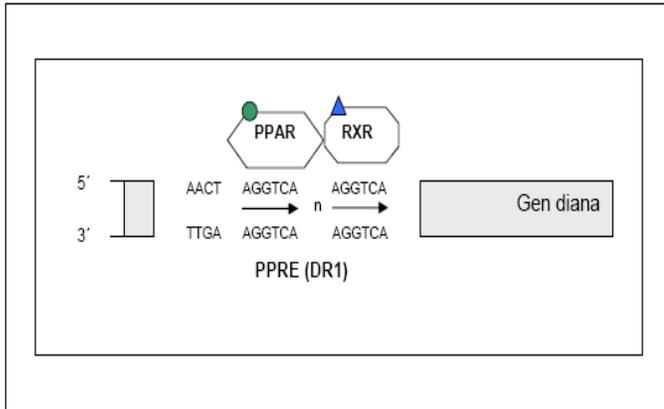


Figura 2. Los PPAR son receptores nucleares que funcionan como factores transcripcionales. En la figura el modo de unirse al DNA a través de la zona denominada Elemento de Respuesta para PPAR (PPRE)

Localización de los PPAR

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos se expresan en diferentes tejidos de la economía donde van a desempeñar funciones muy importantes en el control del metabolismo energético. Los PPAR α (NR1C1) se localizan fundamentalmente en tejidos con gran actividad metabólica: hígado, músculo, riñón, corazón, células endoteliales, músculo liso, macrófagos y células espumosas. Activan genes que codifican proteínas claves en el metabolismo energético, específicamente en el catabolismo de los ácidos grasos. Los PPAR δ/β (NR1C2) se encuentran ampliamente distribuidos, músculo esquelético, placenta, intestino y cerebro. Por último, los PPAR γ (NR1C3), se expresa en células endoteliales, músculo liso, macrófagos y células espumosas, pero fundamentalmente en el tejido adiposo. Estos receptores controlan genes implicados en la diferenciación celular del tejido adiposo y la utilización metabólica de glucosa.

Papel de los PPARs en el metabolismo de los lípidos y la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad en cuyo desarrollo están implicados numerosos factores como la dislipidemia, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo o la inflamación, y en la que participan monocitos/macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas.

El descubrimiento de los PPARs y de las moléculas que modulan su actividad, proporcionaron nuevas vías para el estudio y prevención de esta enfermedad.

Estos receptores controlan las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, regulan la expresión de proteínas clave implicadas en todas las fases de la aterogénesis, intervienen en el reclutamiento de monocitos y linfocitos en la pared arterial, en la formación de células espumosas, la inflamación vascular y la trombosis. De esa manera estos receptores también

intervienen en la génesis de la aterosclerosis.

PPAR y metabolismo de los lípidos.

El efecto más importante observado tras la administración de ligandos que activan los PPAR α , como los fibratos, es la reducción de los valores plasmáticos de triglicéridos. Esta acción hipotrigliceremiante, mediada por la activación de PPAR α en el hígado, es consecuencia tanto de los efectos sobre la síntesis como sobre el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. En el primer caso, la activación de PPAR α en el hígado reduce la síntesis de VLDL como consecuencia de un incremento en el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos. Esta destrucción de los ácidos grasos libres, uno de los sustratos necesarios para la síntesis de las VLDL, aparece como resultado de la modificación de la expresión de genes diana de PPAR α implicados en su recaptación y su destino intracelular.(4) Entre estos se encuentran transportadores de membrana, como la translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) y la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP),(5,6) que aumentan la recaptación hepática de ácidos grasos tras la activación de PPAR α .

Además, los agonistas PPAR α también estimulan la conversión de los ácidos grasos en sus derivados acil-CoA, en un proceso catalizado por la acil-CoA sintetasa, evitando la salida de estos ácidos grasos de las células, para posteriormente estimular su degradación en las mitocondrias y los peroxisomas por procesos de betaoxidación.(4,7,8)

Precisamente los primeros genes diana del PPAR α descubiertos fueron aquellos que codifican para las enzimas implicadas en la betaoxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Entre éstos se encuentra la acil-CoA oxidasa (ACO), la enzima limitante de esta vía enzimática de destrucción de ácidos grasos, la enoil-CoA hidratasa/deshidrogenasa, la enzima multifuncional (EM) y la cetoacetyl-CoA tiolasa (9-11) (figura 3). De hecho, los fibratos y otros activadores de PPAR α también se engloban bajo la denominación de proliferadores peroxisómicos, puesto que su administración a dosis elevadas provoca en ratas y ratones, pero no en la especie humana, un fenómeno conocido con el nombre de "proliferación peroxisómica". Esta denominación de proliferadores peroxisómicos fue la que se utilizó inicialmente para designar a los receptores implicados en la aparición de este fenómeno.

La mitocondria es el orgánulo intracelular que más contribuye a la betaoxidación de los ácidos grasos, generando energía en forma de ATP gracias a la fosforilización oxidativa. El primer paso que conduce a la betaoxidación mitocondrial implica la participación de un sistema de transporte facilitado de ácidos grasos hacia el interior de este orgánulo. Este sistema está integrado por varias enzimas, en una de las cuales, la carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I), se ha descrito la presencia de un PPRE en su promotor.(12) Además, PPAR α también regula la transcripción de diversos genes

implicados directamente en el proceso de betaoxidación mitocondrial, como es el caso de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia (MCAD) (13). PPARα también controla la betaoxidación microsomal a través de la transcripción de las enzimas CYP4A, implicadas en la ω-hidroxilación de ácidos grasos y eicosanoides (14,15). Cabe destacar que todas estas acciones catabólicas mediadas por PPARα no tan sólo favorecen la degradación de triglicéridos y ácidos grasos

en plasma, sino que también pueden favorecer la degradación de mediadores lipídicos de la inflamación. (16)

Los receptores PPAR no sólo inhiben la síntesis de VLDL, sino que también estimulan el catabolismo de estas lipoproteínas. Esta acción se produce por la activación del gen de la lipoproteinlipasa (LPL) una enzima que hidroliza los triglicéridos presentes en las VLDL. (17)

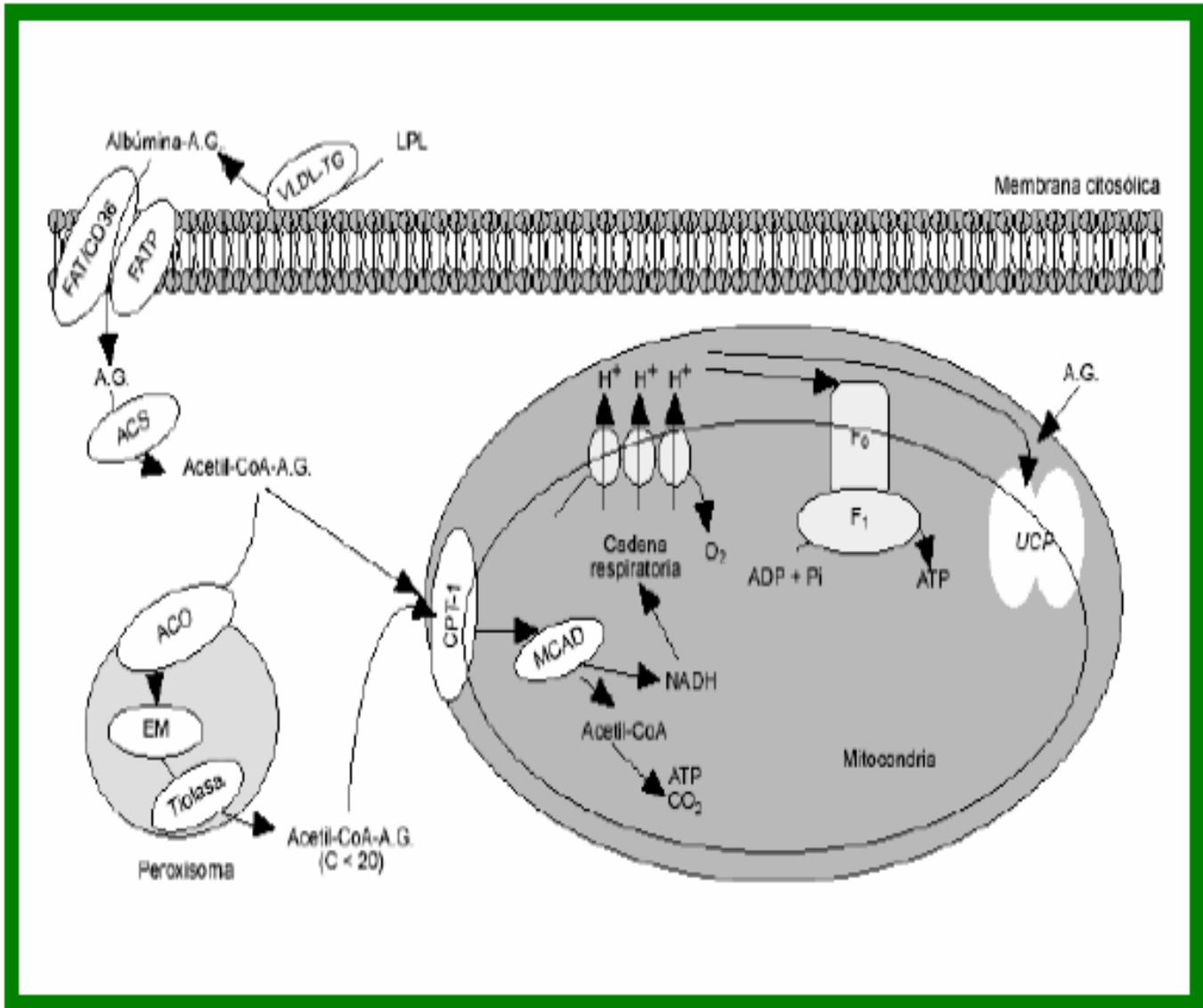


Figura 3. Representación esquemática de los genes diana de PPARα implicados en el catabolismo hepático de los ácidos grasos. Para evitar una complicación excesiva se han omitido o simplificado algunas rutas metabólicas. Los activadores del PPARα incrementan el catabolismo hepático de ácidos grasos induciendo la expresión de genes implicados en la hidrólisis de los ácidos grasos de las partículas ricas en triglicéridos (VLDL), la recaptación de ácidos grasos por transportadores de membrana (FAT/CD36, FATP), la activación a derivados acil-CoA (ACS) y las vías de betaoxidación peroxisómica (ACO, EM, Tioalasa) y mitocondrial (CPTI, MCAD). Los genes diana del PPAR se incluyen en cursiva y negrita. ACO: acetil-CoA oxidasa; ACS: acetil-CoA sintetasa; CPT-I: carnitina palmitoiltransferasa I; EM: enzima multifuncional; FA: ácido graso; FAT/CD36: translocasa de ácidos grasos; FATP: proteinatransportadora de ácidos grasos; MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media; LPL: lipoproteinlipasa.

Tomado de: Vázquez Carrera M. Receptores activados por proliferadotes peroxisómicos y aterosclerosis. Clin Invest Arterioscl 2002;14(6):297-308

Los efectos de los PPARα *in vivo* se han estudiado mediante la utilización de modelos animales de resistencia a la insulina y dislipemia. La resistencia a la insulina y dislipemia son alteraciones clave en una gran variedad de enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico y en la diabetes mellitus tipo 2. La característica fenotípica común de estas alteraciones consiste en una disminución de lipoproteínas que contienen apo A-I (LpA-I) y apo A-II (LpA-II) y en un aumento de lipoproteínas que contienen apo B y CIII (LpB:CIII), lo que indica un aumento de lipoproteínas plasmáticas ricas en triglicéridos. En este sentido se ha demostrado que las moléculas que activan PPARα como los fibratos reducen los niveles de APO C III. Lo cual influiría en el mejoramiento de estas alteraciones metabólicas.

Pero también los fibratos pueden incrementar los niveles de HDL esto es posible porque los PPARα incrementan a nivel hepático la transcripción de las principales apolipoproteínas de las HDL en humanos apo A-I y apo A-

II.

Además del papel que juegan los PPARα en la reducción de los triglicéridos, también los PPARγ intervienen en la reducción de estos lípidos sobre todo aumentando la expresión del gen de la LPL.

Efectos de los PPARα en el desarrollo de arteriosclerosis.

El desarrollo de arteriosclerosis es un proceso a largo plazo que implica el reclutamiento y la activación de diferentes tipos celulares, como los macrófagos, los linfocitos T, las células musculares lisas y las células endoteliales que desencadenan una respuesta inflamatoria local. La formación de las células espumosas a partir de los macrófagos es una de las características de las etapas iniciales de la formación de la lesión aterosclerótica.(20) Estas células se producen como consecuencia de la captación no regulada de lipoproteínas modificadas (principalmente oxidadas) por receptores scavenger, que conduce a la acumulación de ésteres de colesterol en el citoplasma (figura 4).

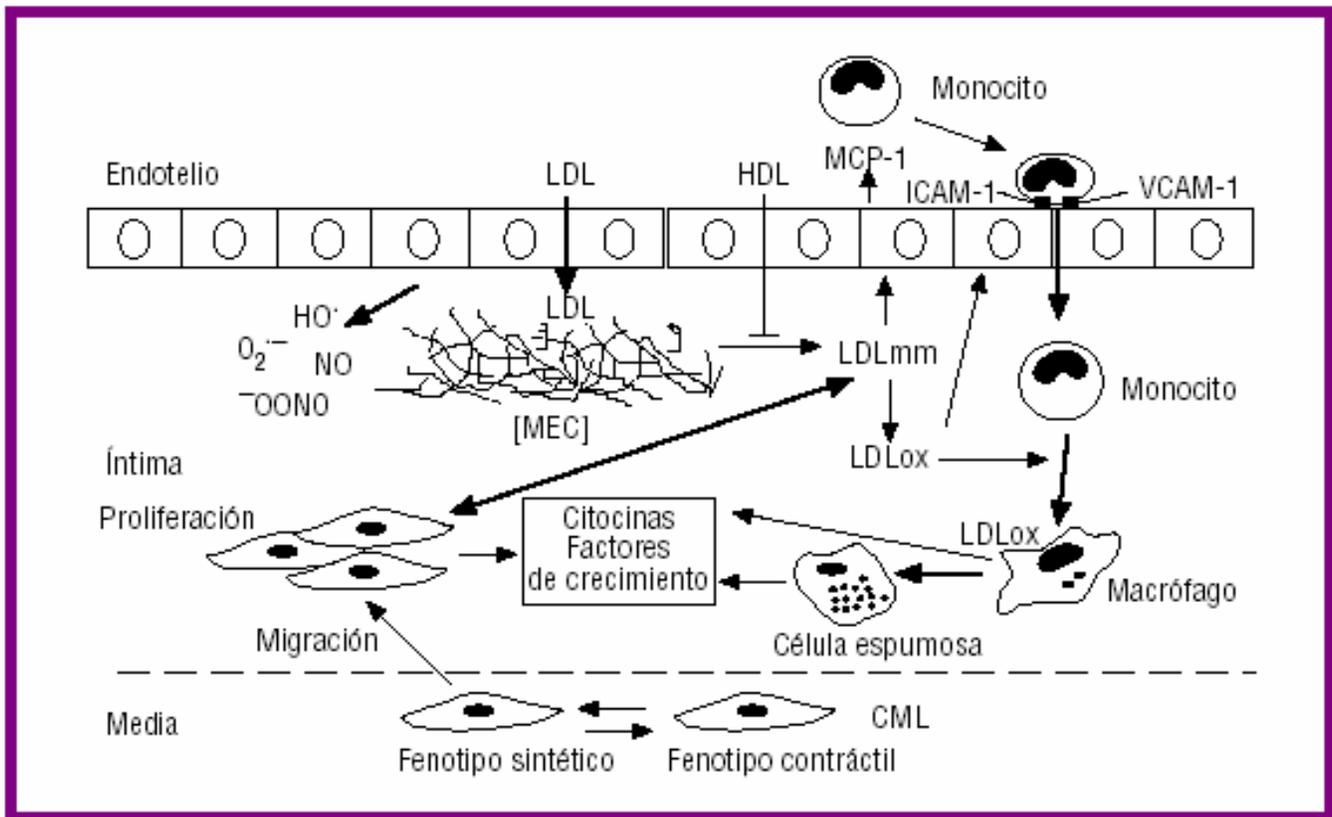


Figura 4. Esquema de los mecanismos celulares y moleculares que dan origen al inicio y progresión de las lesiones ateroscleróticas. En zonas donde existe una disfunción endotelial que facilita la infiltración de LDL al espacio subendotelial, éstas penetran, interaccionan con proteínas de matriz extracelular [MEC] y sufren procesos de modificación. Primeramente se originan LDL mínimamente modificadas (LDLmm) y posteriormente LDL con mayor grado de oxidación (LDLox). Las LDLox alteran la producción de óxido nítrico (ON) y, con ello, perturban todas las funciones protectoras del ON sobre la pared vascular. Además, en la figura se indica el papel protector de las HDL frente a los procesos oxidativos de las LDL, y cómo los monocitos se adhieren al endotelio activado que sobrexprende moléculas de adhesión como las ICAM-I y VCAM-I. Los monocitos circulantes, atraídos por las LDLox retenidas en la pared y la producción incrementada de la proteína 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1), penetran en la pared y son activados a macrófagos, proceso en el que también intervienen las LDLox. Los macrófagos captan LDL modificadas y se transforman en células espumosas. Las células musculares lisas (CML) de la media activadas por citocinas y factores de crecimiento liberados en las lesiones se transforman a un fenotipo sintético, migran a la íntima atraídas por factores quimioatrayentes y proliferan contribuyendo a la evolución de las lesiones.

Los ésteres de colesterol almacenados se encuentran en un equilibrio dinámico con el colesterol libre, sometidos a un proceso continuo de hidrólisis y reesterificación. El colesterol libre puede ser transferido por el transportador de colesterol ABCA1 (ATP-binding casete transporter A1) a un aceptor de colesterol (apo A-I), produciéndose entonces la salida de colesterol de los macrófagos en una de las primeras etapas del transporte reverso de colesterol.

Además, los macrófagos pueden facilitar la salida de colesterol por sí mismos mediante la secreción de apo E, que puede actuar como un aceptor de colesterol libre en macrófagos humanos.(21) Así pues, una salida eficiente

de colesterol desde los macrófagos es uno de los procesos críticos en la prevención de la formación de las células espumosas y en la protección contra la aterosclerosis.

Además de los lípidos, en la génesis de la aterosclerosis intervienen otros elementos muy importantes como son: factores de crecimiento, citocinas, moléculas de adhesión celular (P-selectina, E-selectina, L selectina, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, PECAM-1, diversas integrinas), factores trasccripcionales proinflamatorios (NF-KB o AP-1) entre otros factores como endotelinas, óxido nítrico (NO), interleukinas etc. que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular. (22-25)

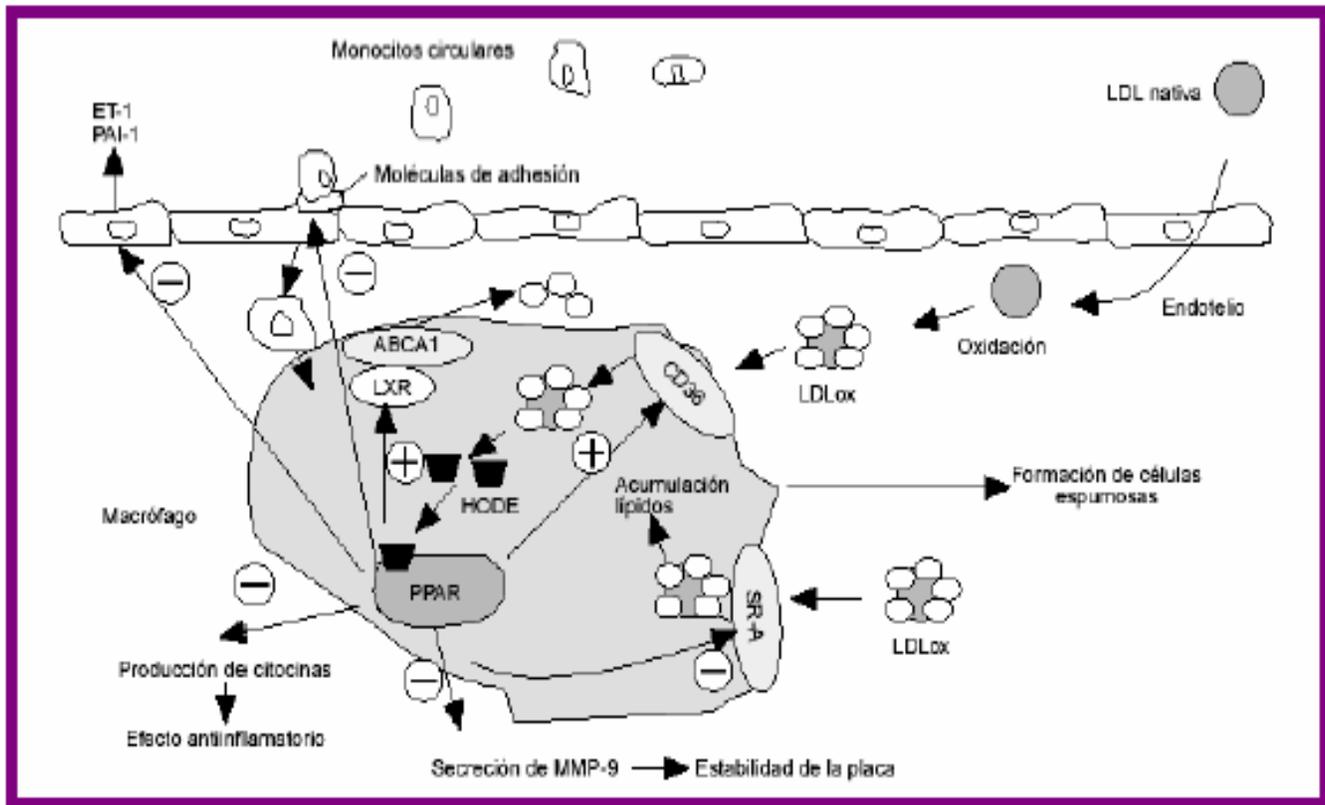


Figura 5. Representación esquemática de los lugares de acción de los activadores de PPAR en la placa aterosclerótica. La activación de los PPAR controla la expresión de genes implicados en la adhesión de los monocitos, la acumulación de lípidos (CD36 y SR-A), la secreción de colesterol (ABCA1), la inflamación vascular (citocinas) y la estabilidad de la placa (metaloproteinasas, MMP-9).

En este proceso inflamatorio y de acúmulo de lípidos (colesterol) en el espacio subendotelial de las arterias, los PPARs desempeñan un papel muy importante a través de su acción sobre la expresión de genes que están implicados en el desarrollo de dislipemias e inflamación vascular.

Los monocitos frescos aislados expresan PPAR α y esta expresión aumenta durante la diferenciación a macrófagos, mientras que PPAR γ no se detecta en monocitos, aunque su expresión aumenta notablemente durante la diferenciación.(26) Sin embargo, a pesar de estos datos, se ha demostrado recientemente que PPAR γ no es esencial para el desarrollo de los macrófagos in vitro o in vivo. (27, 28) Los estudios

iniciales con activadores PPAR γ sobre la expresión génica en macrófagos proporcionaron resultados contradictorios acerca del papel de este receptor en la aterosclerosis. En un principio se creyó que las tiazolidindionas (TZD) podían tener acciones antiateroscleróticas gracias a su capacidad para reducir el componente inflamatorio de la aterosclerosis. Sin embargo, posteriormente se descubrió que las LDLox inducían en macrófagos la expresión de CD36, uno de los receptores scavenger para las LDL (figura 5), y que ciertos componentes de estas LDLox, 9 y 13-HODE, activaban PPAR γ e inducían la expresión de CD36. Teniendo en cuenta estos datos se propuso un modelo en el cual las LDLox y los ácidos grasos oxidados

derivados de éstas, 9-HODE y 13-HODE, activaban PPAR γ provocando la inducción del receptor scavenger CD36. De esta forma se iniciaría un sistema de retroalimentación positivo que promovía la formación de células espumosas a través de la activación de PPAR γ . Sin embargo, este modelo contrastaba con los resultados obtenidos en los estudios realizados con activadores de PPAR γ en modelos animales de aterogénesis y en humanos, (29-32) en los que la incidencia de aterosclerosis no sólo no aumentaba, sino que se reducía. Por tanto, los activadores de PPAR γ , a pesar de incrementar la expresión de un factor proaterogénico como es CD36, debían producir otros efectos que finalmente causarían una acción antiaterogénica.

Esta aparente contradicción se puede explicar, al menos en parte, por la diferente regulación de CD36 y SR-A (Scavenger receptor A). En estudios realizados con fármacos que activan los PPAR, se ha observado que las TZD estimulaban la expresión de CD36, pero a la vez reducían la de SR-A.(33) Estas acciones se compensan, lo que daría lugar a un efecto nulo sobre los valores intracelulares de ésteres de colesterol. Otras publicaciones recientes también han ayudado a dilucidar esta contradicción. En las mismas se ha observado un mecanismo diferente mediante el cual los PPAR intervienen en la homeostasis del colesterol en los macrófagos.(34,35) Estos autores demostraron que los activadores de PPAR α y PPAR γ inducían la expresión de ABCA1 y estimulaban la salida de colesterol en monolitos y macrófagos a través de un mecanismo mediado por la inducción de LXRA (Liver X receptor α). Recientemente han aparecido nuevos estudios que parecen confirmar estas acciones antiaterogénicas.

De todas formas, si bien todos estos datos empiezan a definir el papel de los subtipos PPAR α y γ en la formación de las células espumosas, el papel desempeñado por el subtipo PPAR δ/β es mucho más controvertido. En este sentido, cabe destacar que se han publicado estudios que demuestran que los agonistas de este receptor podían promover o reducir la acumulación de lípidos en macrófagos e incrementar los valores de HDL. (36,37)

PPAR en el control de la inflamación vascular y la disfunción endotelial.

La aterogénesis es un proceso inflamatorio crónico en el que intervienen múltiples factores de crecimiento, citocinas, moléculas de adhesión y donde tanto las células endoteliales como las células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T, juegan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inflamatoria y la proliferación celular.

En los últimos años se ha avanzado mucho en la explicación de estos mecanismos, y sobre todo, en dilucidar el camino de como este proceso inflamatorio

contribuye a la disfunción endotelial y la aterosclerosis. También se ha avanzado mucho en conocer que papel juega, entre otros factores de riesgo, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia y la hipertensión arterial en estos procesos.

Para advertir como los receptores PPARs pueden intervenir, de alguna manera, en estos procesos inflamatorios, es necesario ver algunos aspectos de relacionados con los mismos.

La inflamación vascular es un proceso característico asociado a la aterosclerosis y es el resultado del reclutamiento y la activación de diferentes tipos celulares, como monocitos/macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas y linfocitos T en la íntima de las arterias. (38) Estas células producen citocinas proinflamatorias tras la activación de los factores nucleares AP-1, STAT1 y NF- κ B por endotoxinas (TNF α , lipopolisacárido, interferón γ , IL-1).

Este daño endotelial vascular a su vez es favorecido por factores como: la hipertensión arterial, hiperinsulinemia, infecciones, hiperglicemia, citocinas, y altos niveles de LDL que crean un desequilibrio entre los factores protectores del endotelio, como el óxido nítrico, y los factores agresores del tipo de los radicales libres, endotelinas, angiotensina II, entre otros. Muchas veces condicionado por la actividad del sistema nervioso simpático. (39-41)

La posibilidad de que los PPARs pudieran tener un papel importante en la aterosclerosis, a partir de la modificación de la respuesta inflamatoria, comenzó a surgir a partir de los estudios realizados con fibratos. En la actualidad, se ha observado que los PPAR α se expresa en las lesiones arterioscleróticas en modelos experimentales y en cultivos primarios de células endoteliales, musculares lisas y macrófagos.(42,43) Los ligandos de PPAR α inducen la apoptosis de macrófagos activados con el factor de necrosis tumoral- α y el interferón- γ . Por otro lado, diversos estudios demuestran que existe una interferencia negativa de los PPAR α con la vía de señalización de AP-1 lo que explica la represión por ligandos de PPAR α de la expresión de la endotelina-1 inducida por la trombina en células endoteliales. Estos estudios sugieren que los activadores de PPAR α podrían reducir los accidentes coronarios a través de la reducción del desarrollo de arteriosclerosis. Esto último se ha confirmado en un estudio reciente, en el que se demuestra que la activación de PPAR α con fibratos inhibe la respuesta proinflamatoria de genes vasculares a través de un mecanismo transrepositor sobre otros factores de transcripción, como el NF- κ B y AP-1. En este sentido, los activadores de PPAR α reducen in vitro la producción de moléculas de adhesión y factor tisular a través del bloqueo de las vías de señalización de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 (figura 6). (44,45)

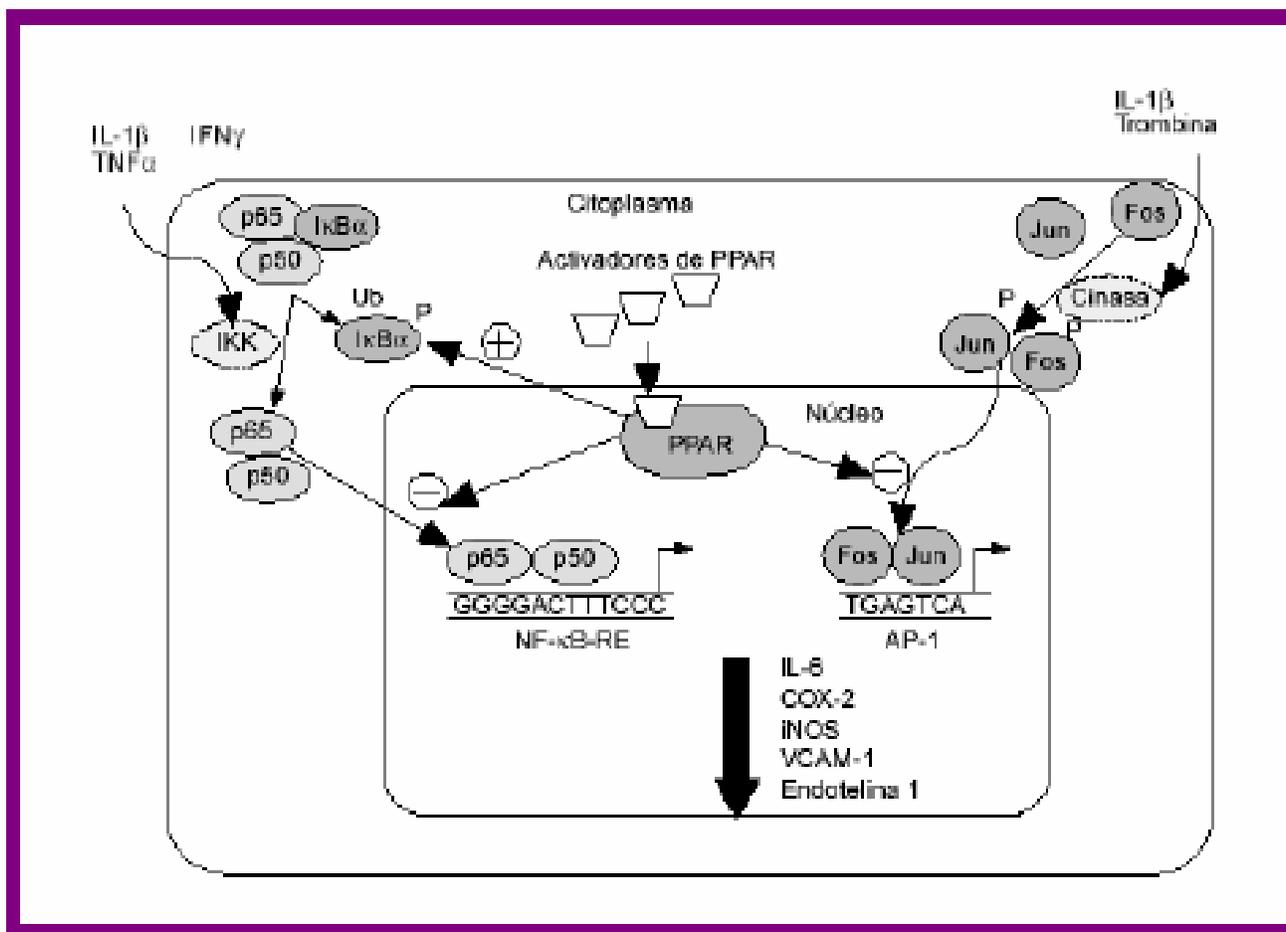


Figura 6. Mecanismos de represión transcripcional mediados por la activación de PPARα. Los PPAR reprimen la transcripción génica al interferir negativamente con NF-κB y AP-1 (Fos/Jun). IL: interleucina; COX-2: ciclooxigenasa 2; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule- 1; IFN: interferón; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; IKK: IκB cinasa.

La inhibición de la actividad de estos factores transcripcionales reducen la expresión de genes implicados en la respuesta inflamatoria como son: los de la IL6, COX2, iNOS, VCAM-1, IFN, TNFα y IKK: IκB cinasa.

Además de la disminución de las concentraciones de triglicéridos (VLDL-TG) y de LDL, así como de la inhibición de la expresión de los genes implicados en la respuesta inflamatoria asociada al proceso de aterosclerosis, los PPARs pudieran tener otros mecanismos por los cuales contribuyen a mejorar la disfunción endotelial y las consecuencias que se derivan de la misma como: la aterosclerosis, la hipertensión arterial y otras enfermedades vasculares (cardiopatías, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica).

Estos otros mecanismos están relacionados con el control de la glicemia y de los niveles de insulina.

En una buena parte de los pacientes hipertensos con más de 50 años se ven otros factores que contribuyen, no sólo al desarrollo de una mayor elevación de las cifras tensionales, sino también a la aparición del llamado síndrome plurimetabólico, en el que además de

hipertensión se observa hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad, hipertrigliceridemia y aterosclerosis. (46)

Existen varios mecanismos mediante los cuales la resistencia a la insulina puede producir disfunción endotelial e hipertensión arterial. Se ha demostrado que la insulina en la microcirculación activa tanto la producción de NO como de ET-1 (47). La endotelina induce la expresión de la NAD(P)H oxidasa en las células endoteliales, con la consiguiente generación de anión superóxido.(48) Por otro lado, se ha visto que la hiperinsulinemia de origen exógeno activa la NAD(P)H oxidasa en el endotelio aórtico de la rata. (49) Basándose en estos hallazgos los autores conjeturan que la insulina podría causar disfunción endotelial a través de un aumento de la disponibilidad de ET-1 y el subsiguiente aumento del estrés oxidativo. Para algunos autores, todas estas alteraciones observadas en el síndrome plurimetabólico conducirían a un círculo vicioso en el que la disfunción endotelial contribuye a la resistencia a la insulina y viceversa. (50)

Por estas razones se ha postulado que aquellas moléculas que mejoran la sensibilidad a la insulina mejorarían la disfunción endotelial, y por supuesto, sus

consecuencias entre las que se encuentra, como hemos mencionado, la hipertensión arterial. Dentro de las moléculas más utilizadas para estos fines se encuentra la familia de la tiazolidindionas (TZD). Estas moléculas, de las cuales la más conocida es la rosiglitazona, tienen varios mecanismos mediante los cuales pudieran disminuir la resistencia a la insulina.

En primer lugar, por acción directa sobre el PPAR γ en el músculo, quizá regulando la expresión de transportadores de glucosa como GLUT-4. (51) Sin embargo, no parece que los efectos sensibilizadores a la insulina se deban exclusivamente a esta vía de regulación, pues la expresión de PPAR γ en el músculo es muy reducida.(52) En segundo lugar, los efectos descritos podrían ser la consecuencia de una acción indirecta de PPAR γ en el músculo, a través de la regulación por parte de PPAR γ de la diferenciación adipocitaria. En efecto, la activación de PPAR γ tiene como consecuencia la captación de ácidos grasos exclusivamente en tejido

adiposo.(52) Ello tiene como resultado una disminución de ácidos grasos en la circulación y, según la teoría de Randle,(53) esta disminución tiene como consecuencia una mejora en la utilización de la glucosa en el músculo. Además, se ha comprobado que en los sujetos con PPAR γ en los que el tejido adiposo se ha acumulado normalmente, el estímulo de estos receptores con fármacos como las TZD inhiben la expresión de genes directamente relacionados con la resistencia a la insulina, entre los que cabe destacar los de la leptina, la resistina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), (54) ya sea por interacción directa con la región promotora de dichos genes o a través de la modulación de factores de transcripción intermedios como es el caso de TNF- α . Así pues, es fácil deducir que la acción directa sobre el estado de resistencia a la insulina debe traducirse en una disminución del riesgo cardiovascular (figura 7).

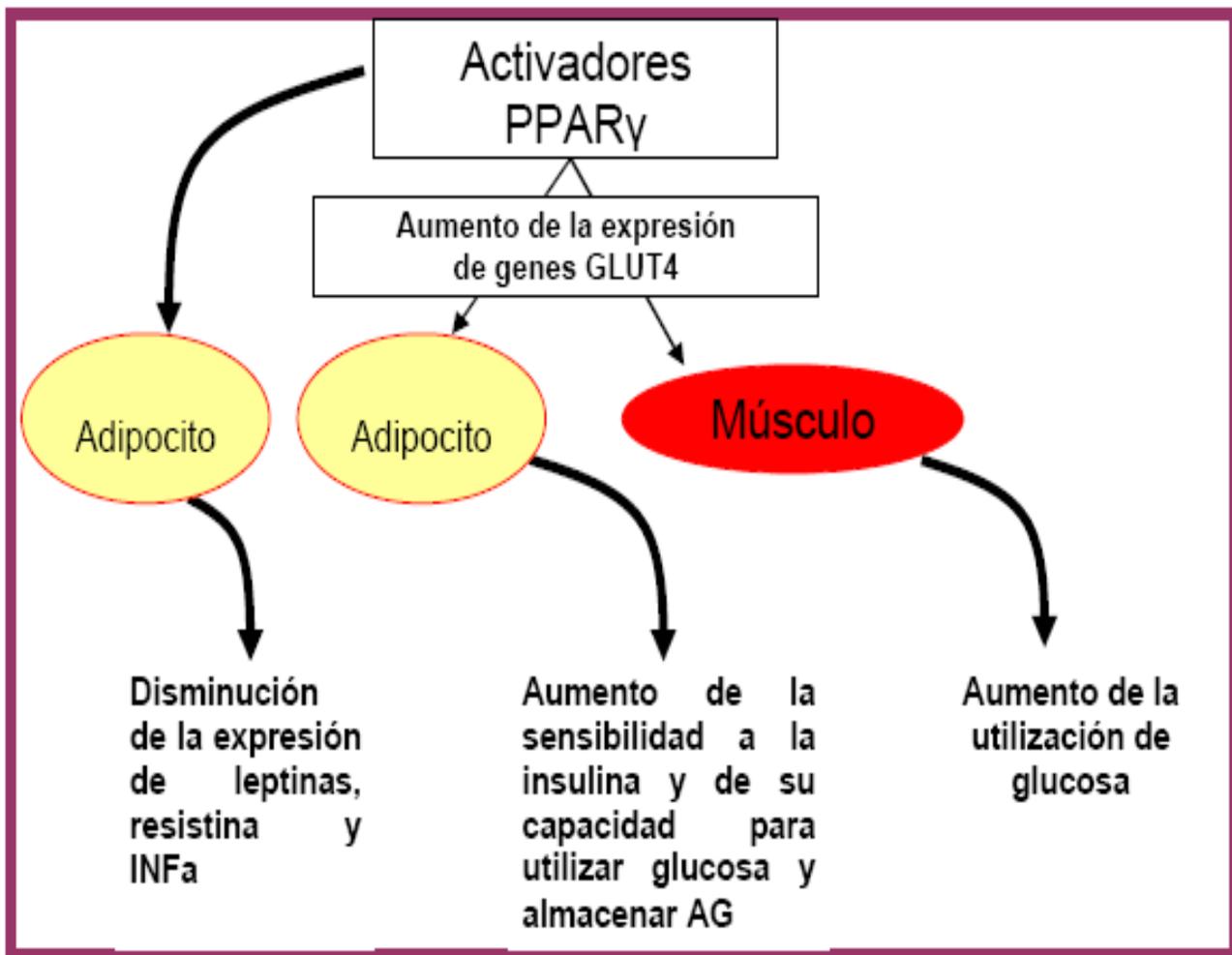


Figura 7. Mecanismos mediante los cuales las moléculas (Tiazolidindionas) que activan PPAR γ disminuyen la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y muscular.

CONCLUSIONES

La obesidad, los niveles de triglicéridos, LDL, la aterosclerosis, la tolerancia alterada a la glucosa con hiperinsulinemia y la hipertensión arterial se ven comúnmente en la población, sobre todo después de los 50 años. A esta situación común se le ha llamado síndrome plurimetabólico y las personas que tienen el mismo, a su vez tienen un alto riesgo de padecer de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares o arteriopatía periférica. Muchos son los mecanismos involucrados en estos procesos complejos, uno de ellos, el cual está recibiendo cada vez más interés, es el relacionado con los receptores activados por proliferadores

peroxisómicos (PPARs). La activación de estos receptores mediante moléculas exógenas o endógenas contribuyen al mejoramiento de estos trastornos producto de que reducen los niveles de lípidos en sangre, aumentan el transporte de colesterol mediante las HDL, aumentan la sensibilidad de la insulina y disminuyen la respuesta inflamatoria vascular inhibiendo la actividad de los factores transcripcionales como el NFK β y AP-1. Todos estos aspectos hacen que los PPARs sean cada vez más estudiados como blancos de medicamentos que minimicen la disfunción endotelial y las consecuencias que se derivan de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347: 645-650.
2. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-344.
3. Beato M, Herrlich P, Schutz G. Steroid hormone receptors: Many actors in search of a plot. *Cell* 1995; 83: 851-857.
4. Gervois P, Pineda Torra I, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:3-11.
5. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 1992;68:879-87.
6. Motojima K, Passilly P, Peters JM, González FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α and γ activators in a tissue- and inducerspecific manner. *J Biol Chem* 1998;270: 19269-76.
7. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
8. Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart JC, Fievert C, Gonzalez FJ, et al. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem* 1997;272:27307-12.
9. Frohnert BI, Hui TY, Bernlohr DA. Identification of a functional peroxisome proliferator-activated responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *J Biol Chem* 1999; 274:3970-7.
10. Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, Budell KR, McPheat WL, Green S. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J* 1992;11:433-9.
11. Marcus SL, Miyata KS, Zhang BW, Subramani S, Rachubinski RA, Capone JP. Diverse peroxisome proliferator-activated receptors bind to the peroxisome proliferator-responsive elements of the rat hydratase/dehydrogenase and fatty acyl-CoA oxidase genes but differentially induce expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5723-7.
12. Mascaró C, Acosta E, Ortiz JA, Marrero PF, Hegardt FG, Haro D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyl-transferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 1998;273:8560-3.
13. Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore DD, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;91:11012-6.
14. Muerhoff AS, Griffin KJ, Johnson EF. The peroxisome proliferator activated receptor mediates the induction of CYP4A6, a cytochrome-P-450 fatty-acid ω -hydroxylase, by clofibric acid. *J Biol Chem* 1992;267:19051-3.
15. Aldridge TC, Tugwood JD, Green S. Identification and characterization of DNA elements implicated in the regulation of CYP4A1 transcription. *Biochem J* 1995;306:473-9.
16. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vázquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammatory control. *Nature* 1996;384:39-43.
17. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, et al. PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissuespecific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996;15:5336-48.
18. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activatedreceptor. *J Clin Invest*

1995;96:741-50.

19. Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem* 1994;269:31012-8.
20. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction - the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 345-360.
21. Botet JP, Rubiés-Prat J. Etiopatogenia de la arterioesclerosis. Aspectos celulares y moleculares del daño vascular. *Medicine* 2001; 8(42): 2223- 2229
22. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*2003;170: 191–203
23. Mulvihill N, Foley B, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002;23:1569–74.
24. Hafezi-Moghadam A, Thomas KL, Prorock AJ, Huo Y, Ley K. I-selectin shedding regulates leukocyte recruitment. *J Exp Med* 2001;193:863–72.
25. Armulik A. Splice variants of human beta 1 integrins: origin, biosynthesis and functions. *Front Biosci* 2002;7:d219–27.
26. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Pineda Torra I, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273:25573-81.
27. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR γ - dependent and –independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001;7:48-52.
28. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001;7:41-7.
29. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;106:523-31.
30. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 365-71.
31. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga Ji, Gotoda T, Kitamine T, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:372-7.
32. Claudel T, Leibowitz MD, Fievet C, Tailleux A, Wagner B, Repa JJ, 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.
33. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001;7:41-7.
34. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley A, Neve B, Pineda-Torra I, et al. PPAR α and PPAR γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nature Med* 2001;7:53-8.
35. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR γ - dependent and –independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001;7:48-52.
36. Vosper H, Patel L, Graham TL, Khouidli GA, Hill A, Macphee CH, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor δ promotes lipid accumulation in human macrophages. *J Biol Chem* 2001;276: 44258-65.
37. Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5306-11.
38. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
39. Cachofeiro Ramos V, de las Heras Jiménez N, Cediél Gil E, Vázquez-Pérez S, Sanz-Rosa D, Oubiña Romeu MP, Lahera Juliá V. Papel de la angiotensina II en el desarrollo aterosclerótico: efecto de su bloqueo. *Hipertensión* 2002;19(7):311-20.
40. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of the -hydroxy-3-methylglutaryl- CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
41. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coronary Artery Dis* 1999;10:241-56.
42. Marx N, Sukhova G, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999;99:3125-31.
43. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Duriez P, et al. PPAR α agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation* 2001; 103: 207-12.

44. Guijarro C, Egido J. Atherosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NF-kB. *Clin Invest Arterioscler* 2002;14:77-84.
45. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of Ikappa-Balpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J Biol Chem* 2000;275:36703-7.
46. Vázquez-Rey E, Kaski JC. Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:181-92.
47. Cardillo C, Nambi SS, Kilkoynne CM, Choucair WK, Katz A, Michael J, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-5.
48. Duerschmidt N, Wippich N, Goettsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:713-7.
49. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, et al. Endothelium-specific activation of NAD (P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 1999;277:E976-83.
50. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
51. Loviscach M, Rehman N, Carter L, Mudaliar S, Mohadeen P, Ciaraldi TP et al. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action [in process citation]. *Diabetologia* 1999;43:304-11.
52. Fajas LI . Regulación de la transcripción durante la diferenciación de los adipositos. *Form Contin Nutr Obes* 2002;5(1):16-24
53. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1991;1:785-9.
54. Schuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.