

Estatinas, hiperlipemia, efectos pleiotrópicos y PPAR

Juan Carlos Laguna

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

En la literatura biomédica hay abundante información, en cuanto a modelos experimentales en cultivo celular e *in vivo*, acerca de la posible interrelación entre la vía de señalización molecular del efecto de las estatinas y la activación de un grupo determinado de receptores nucleares, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y, específicamente, la isoforma PPAR α ¹. Esta posibilidad ha permitido, al menos en parte, la explicación mecanicista de algunos efectos de las estatinas, los denominados efectos pleiotrópicos, no relacionados directamente con la actividad hipocolesterolemiantre de estos fármacos. El artículo publicado por Miana et al² en el presente número de *CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS* hace incidencia en esta posible interrelación en un modelo de hipercolesterolemia dietética en conejo. Inoue et al³ han mostrado que diversos inhibidores de la HMG-CoA reductasa inducen la expresión de PPAR α y γ en células endoteliales. Además, la atorvastatina puede activar PPAR γ en monocitos humanos⁴. Utilizando ensayos *in vitro* de interacción ligando-receptor (CARLA), se ha podido demostrar que, aunque las estatinas no son ligandos de PPAR α o γ , pueden inducir la actividad transcripcional de estos receptores y, además, incrementar sinérgicamente la activación transcripcional de PPAR α inducida por bezafibrato⁵. Estudios en cultivo celular indican que las estatinas pueden reducir el estado de fosforilación de PPAR α y, de esta forma, incrementar su activación transcripcional. Esta disminución de la actividad de fosforilación de PPAR α se debe a la inactivación de proteínas Rho, que controlan la actividad de las MAP-cineras⁶, por las estatinas. Estos mismos autores demuestran que las estatinas pueden inducir la ex-

presión de apolipoproteína (apo) A-I mediante la activación de PPAR α , lo que podría explicar el incremento de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) observado tras el tratamiento con estatinas. De igual forma, diversos autores han indicado un aumento de la expresión de genes controlados por PPAR producido por estatinas⁷. Todos estos resultados se han generado a partir de experimentos realizados *in vitro* o *ex vivo*, lo que puede despertar dudas acerca de su reproducibilidad en modelos experimentales *in vivo*. Sin embargo, recientemente se han publicado estudios que indican que la atorvastatina incrementa la expresión y actividad de PPAR α en diversos modelos experimentales de síndrome metabólico en la rata^{8,9}, y que tanto la pitavastatina¹⁰ como la atorvastatina² incrementan la expresión de PPAR γ en conejos hipercolesterolemicos.

Como ya se ha indicado, esta interrelación entre las estatinas y el sistema PPAR permite explicar de forma molecular algunos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, en particular los relacionados con la modulación de estados inflamatorios crónicos de baja intensidad¹, por lo que no se prestará atención a este tema. Sin embargo, el trabajo de Miana et al² sugiere que la interrelación entre las estatinas y PPAR α también puede estar implicada en la manifestación del propio efecto hipolipemiante de las estatinas.

Hay numerosos estudios similares al que se comenta en este editorial, incluidos algunos de nuestro grupo de investigación¹¹, que indican que las estatinas son efectivas como hipolipemiantes en el modelo dietético de hiperlipemia mixta en el conejo. Sin embargo, desde el punto de vista del mecanismo de acción de las estatinas, éste es un modelo nefasto. El conejo es una especie con una gran capacidad de absorción intestinal de colesterol, de forma que, sometido a una dieta rica en este lípido, consigue presentar concentraciones de colesterol en plasma de entre 1.000 y 2.000 mg/dl, impensables en otros modelos experimentales y, incluso, en

Correspondencia: J.C. Laguna
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Universidad de Barcelona.
Avenida Diagonal, 645. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: jclagunae@ub.edu

la gran mayoría de los casos en la práctica clínica. Semejantes valores orgánicos de colesterol inhiben de forma manifiesta y prácticamente anulan la síntesis endógena de colesterol, especialmente la hepática. Aunque se ha indicado que para mantener la síntesis hepática de lipoproteínas es necesaria una mínima síntesis endógena de colesterol, es difícil explicar cómo, en este modelo, inhibidores de la enzima limitante de la síntesis de colesterol, como las estatinas, pueden reducir el colesterol plasmático de forma efectiva. Resultados previos parecen sugerir que la inducción del proceso de oxidación hepática de ácidos grasos por estatinas, mediante la activación de PPAR α , es imprescindible para la manifestación del efecto hipotrigliceridemiantre de la atorvastatina en la rata⁹; en los animales en los que la atorvastatina no incrementaba la actividad de PPAR α y la oxidación hepática de ácidos grasos (ratas hembra envejecidas en contraposición con ratas macho envejecidas), la atorvastatina era incapaz de reducir la hipertrigliceridemia asociada al envejecimiento, mientras que mostraba una capacidad similar de interactuar con la enzima hidroximetil glutaril-CoA reductasa en ambos sexos⁹. Los resultados presentados por Miana et al² indican que, en el conejo, la atorvastatina también puede incrementar la expresión de PPAR α , por lo que la normalización de los triglicéridos y la reducción del colesterol plasmático observada podrían estar relacionadas con un incremento de actividad de PPAR α , no ya en la pared arterial, sino en el hígado. Hubiera sido extremadamente interesante que los autores hubieran determinado en muestras hepáticas de los conejos hipercolesterolemicos la expresión y la actividad de PPAR α , así como la capacidad de oxidación de los ácidos grasos.

Otro aspecto interesante del trabajo realizado por Miana et al es que se describe un diferente comportamiento entre las isoformas de PPAR frente a la administración de estatinas, ya que mientras que la expresión aórtica de PPAR α y γ se redujo en los animales hipercolesterolemicos, efecto revertido por la administración de atorvastatina, la expresión aórtica de PPAR β no se vio afectada por la intervención dietética ni por la intervención farmacológica². Estos resultados implican una regulación diferenciada entre las distintas isoformas de PPAR que, sobre todo frente al estímulo dietético, podría tener trascendencia en una interpretación correcta del papel fisiológico de cada una de las isoformas de PPAR. De todos modos, los resultados presenta-

dos por Miana et al sólo se refieren a los valores de ARNm y no diferencian el tipo o tipos celulares en los que se produce el efecto observado. Sería precisa una investigación más exhaustiva en cuanto a expresión (proteína, actividad), y localización celular (macrófago residente, célula endotelial, célula muscular lisa) y orgánica (hígado, músculo esquelético, monocito/macrófago) de cada una de las isoformas de PPAR, para confirmar los datos de Miana et al.

En cualquier caso, la pregunta final, no por repetitiva, sigue en pie: ¿tiene trascendencia real en la práctica clínica la posible interrelación mecanicista entre las estatinas y PPAR? Creo que nos queda todavía mucho camino por recorrer para responder a esta pregunta.

Bibliografía

1. Laguna JC. ¿Actúan las estatinas a través de los PPAR α . Clin Invest Arterioscl. 2005;17 Supl 3:7-14.
2. Miana M, Sanz-Rosa D, de las Heras N, Aragónccillo P, Martín B, Ballesteros S, et al. Efecto de la atorvastatina sobre la expresión vascular de los PPAR en conejos dislipémicos. Clin Invest Arterioscl. 2007;19:166-73.
3. Inoue SG, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, Nakajima SH, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels of interleukin-1 α , interleukin-6, cyclooxygenase-2 and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary endothelial cells. Life Sci. 2000;67:863-76.
4. Grip S, Janciauskienė S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. Inflamm Res. 2002;51:58.
5. Inoue I, Itoh F, Aoyagi S, Tazawa S, Kusama H, Akahane M, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPAR α /RXR α and decrease the transactivation of NF κ B. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290:131-9.
6. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apoA-I. J Clin Invest. 2001;107:1423-32.
7. Landrier JF, Thomas C, Grober J, Duez H, Percevault F, Souidi M, et al. Statin induction of liver fatty acid-binding protein (L-FABP) gene expression is peroxisome proliferator-activated receptor- α -dependent. J Biol Chem. 2004;279:45512-8.
8. Roglans N, Sanguino E, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, et al. Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor α expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302:1-8.
9. Sanguino E, Roglans N, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC. Atorvastatin reverses age-related reduction of rat hepatic PPAR α and HNF-4. Br J Pharmacol. 2005;145:853-61.
10. Umeji K, Umemoto S, Itoh S, Tanaka M, Kawahara S, Fukai T, et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR γ , and aortic stiffness in hypercholesterolemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 291:H2522-32.
11. Verd JC, Peris C, Alegret M, Díaz C, Hernández G, Vázquez M, et al. Different effect of simvastatin and atorvastatin on key enzymes involved in VLDL synthesis and catabolism in high fat/cholesterol fed rabbits. Br J Pharmacol. 1999;127:1479-85.