

Últimos conocimientos sobre los PPAR α

J.C. Fruchart

Département d'Atherosclérose. Institut Pasteur de Lille. Lille. France.

Introducción

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son receptores hormonales nucleares que pertenecen a la superfamilia de receptores de esteroides, tiroides y retinoides. Hasta la fecha, se han descrito hasta tres isoformas diferentes (α , δ 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).

En un primer estadio, los PPAR y otros miembros de la superfamilia se unen al ADN mediante el reconocimiento de secuencias localizadas en la región reguladora de los genes diana que se componen de seis nucleótidos y que se denominan elementos de respuesta a PPAR (PPRE). Estos PPRE consisten en repeticiones directas de la secuencia consensus AGGTCA. Para ello, necesitan heterodimerizarse con el receptor nuclear de rexinoides (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.

Los PPAR controlan las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos y, además, regulan la expresión de proteínas clave implicadas en todas las fases de la aterogénesis, como el reclutamiento de monocitos y linfocitos en la pared arterial, la formación de células espumosas, la inflamación vascular y la trombosis.

Papel de los PPAR α en el metabolismo lipoproteico

Los PPAR α se expresan en tejidos como el hígado, músculo, riñón, corazón y en la pared vascular. Estudios recientes demuestran que los efectos de los activadores de PPAR α en el metabolismo lipoproteico son debidos a un aumento en el catabolismo celular de los ácidos grasos libres y la resultante inhibición de la secreción hepática de triglicéridos en VLDL, así como de alteraciones en genes que inter-

vienen en la hidrólisis intravascular de triglicéridos y aquellos que actúan sobre la producción de HDL.

Los efectos de los PPAR α *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, una tolerancia a la glucosa alterada y 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. El Dr. Fruchart nos ilustró con varios estudios en los que se utilizaron ratones genéticamente modificados para estudiar la acción de los PPAR α sobre el metabolismo de las HDL y las VLDL.

Acción de los PPAR α sobre el metabolismo de las HDL

El papel de los PPAR α sobre el metabolismo de las HDL se abordó utilizando ratones transgénicos que expresan la apolipoproteína (apo) A-I humana. Para ello, los ratones transgénicos de apo A-I humana (Tg apo A-Ih) se cruzaron con ratones deficientes de PPAR α (Tg apo A-Ih/PPAR $\alpha^{-/-}$) y el fenotípico se comparó con el de los ratones PPAR $\alpha^{+/+}$ (Tg apo A-Ih/PPAR $\alpha^{+/+}$). La expresión de apo A-I humana disminuyó, junto con los valores de colesterol ligado a HDL (cHDL), en los ratones PPAR $\alpha^{-/-}$. La administración de fenofibrato durante 3 semanas no tuvo ningún efecto en los ratones Tg apo A-Ih/PPAR $\alpha^{-/-}$. Como era de esperar, el efecto del fenofibrato tuvo como resultado un aumento en la expresión de apo A-I humana y de los valores de cHDL en los ratones Tg apo A-Ih/PPAR $\alpha^{+/+}$. Este resultado demuestra que los PPAR α actúan como mediadores del efecto de los fibratos sobre la expresión de apo A-I humana en ratones Tg apo A-Ih.

Acción de los PPAR α sobre el metabolismo de las VLDL

El papel de los PPAR α sobre el metabolismo de las VLDL se abordó utilizando ratones transgénicos de apo C-III humana. La expresión de apo C-III en rato-

nes transgénicos provocó la aparición de hipertrigliceridemia causada por una reducción en la unión de VLDL a través de apo B combinada con una disminución en la actividad lipoproteína lipasa (LPL). Los activadores de PPAR α disminuyen la producción de apo C-III a través de la inducción de la expresión del gen que codifica un factor de transcripción denominado RevERB α . La región promotora del gen RevERB α contiene un PPRE que es el lugar de reconocimiento del heterodímero PPAR α /RXR. RevERB α se une en la región promotora del gen de la apo C-III y actúa disminuyendo la expresión de apo C-III. Paralelamente, estos resultados se combinan con la activación de la expresión del gen de la LPL por parte de los PPAR α/γ . La disminución en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos de VLDL inhibe el intercambio que depende de la acción de la actividad transferidora de ésteres de colesterol entre los triglicéridos de VLDL y los ésteres de colesterol de LDL. En estas condiciones, la actividad lipasa hepática disminuye las LDL pobres en triglicéridos, lo que a su vez no se traduce en una reducción en el tamaño ni en un aumento en la densidad de las LDL. Por esta razón, los activadores de PPAR α disminuyen la concentración plasmática de LDL pequeñas y densas consideradas como lipoproteínas con un elevado potencial aterogénico.

Recientemente, se ha identificado una nueva apolipoproteína (la apo A-V) a través de análisis de secuencia competitivos. Esta apolipoproteína se expresa principalmente en el hígado y el gen que la codifica consta de tres exones. Dicho gen contiene cuatro polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de los que sólo dos (SNP1 y SNP3) presentan una fuerte asociación con los valores de triglicéridos y la masa circulante de VLDL. Por el contrario, no se observó ninguna asociación entre los diferentes SNP y la masa circulante de IDL, LDL y HDL, ni con los valores de apo A-I y apo B. Los activadores de PPAR indujeron *in vitro* la expresión génica de apo A-V en hepatocitos humanos.

Efectos de los PPAR α 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. Los PPAR α desempeñan un papel central en el desarrollo de arteriosclerosis a través de su acción sobre la expresión de genes que están implicados en el desarrollo de dislipemias e inflamación vascular.

PPAR α se expresa en las lesiones arterioscleróticas en modelos experimentales y en cultivos primarios de células endoteliales, musculares lisas y macrófagos. Los ligandos de PPAR α inducen la apoptosis de macrófagos activados con el factor de necrosis tumoral- α y el interferón- γ .

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 transrepresor 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.

Con el objetivo de determinar si PPAR α interfiere con la respuesta a citocinas inflamatorias de células musculares lisas, existen estudios en los que se ha analizado la influencia de la administración de fibratos sobre la activación de la producción de IL-6 inducida por la IL-1 que se considera como un marcador de activación de células musculares lisas. La administración de fibratos disminuyó la secreción de IL-6 mediada por IL-1 de manera dependiente de la dosis. Esto mismo se ha observado en personas afectadas de enfermedad coronaria.

La acción antiaterogénica de los PPAR α se ha abordado también analizando otro factor de riesgo aterotrombótico independiente, como el fibrinógeno. En este sentido, se ha demostrado que, una vez activado con fibratos, PPAR α reduce la expresión génica del gen que codifica el fibrinógeno.

Conclusión

Los experimentos *in vivo* con animales y los estudios *in vitro* sugieren que, en humanos, la activación de PPAR α podría no sólo reducir el desarrollo de arteriosclerosis a través de sus propiedades normolipémicas, sino también por su potencial claramente antiinflamatorio sobre la pared vascular y sus efectos antitrombogénicos.

Josep Julve y Joan Carles Escolà

Institut de Recerca i Servei de Bioquímica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.