

Receptores activados por proliferadores peroxisómicos y aterosclerosis

M. Vázquez Carrera

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. España.

Introducción

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. Esta complejidad etiológica ha dificultado notablemente el conocimiento de los procesos celulares y moleculares implicados en su génesis. Sin embargo, en la última década, se ha producido una serie de hallazgos que han permitido descifrar nuevos mecanismos implicados en la aparición de esta enfermedad. Entre éstos cabe destacar el descubrimiento de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors), cuya modulación farmacológica puede proporcionar nuevas vías para prevenir la aterosclerosis. Esta revisión resume de forma concisa los conocimientos actuales sobre el papel que desempeñan los PPAR en la aterosclerosis.

Los PPAR son factores de transcripción dependientes de ligando que forman una de las subfamilias de la superfamilia de los receptores nucleares hormonales. La subfamilia de los PPAR consta de

tres subtipos, PPAR α (NR1C1 según la nomenclatura unificada para la superfamilia de los receptores nucleares)¹, PPAR δ/β (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3)². PPAR α , primer miembro de la familia identificado, se expresa en tejidos con una gran actividad metabólica: hígado, músculo, riñón y corazón³. En todos estos tejidos, el PPAR α se encuentra directamente implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo energético, especialmente en el catabolismo de los ácidos grasos. Por el contrario, PPAR γ se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo⁴. Este subtipo controla la expresión de genes implicados en la diferenciación celular (especialmente de los adipocitos), así como en el control de la utilización metabólica de la glucosa. El PPAR δ/β es el subtipo de PPAR sobre el que poseemos menos información sobre su función. Se encuentra ampliamente distribuido en el organismo³, especialmente en el músculo esquelético, la placenta, el intestino y el cerebro, donde es la isoforma de PPAR predominante⁵. Además, tanto PPAR α como PPAR γ se expresan en células vasculares, incluyendo células endoteliales y células musculares lisas, así como en macrófagos/células espumosas⁶⁻⁸. Igualmente, se ha detectado la presencia de ambos subtipos en, aproximadamente, el 60% de las placas ateroscleróticas presentes en arterias coronarias y carótidas humanas⁹. En los últimos años se ha progresado notablemente en el conocimiento del papel desempeñado por los subtipos α y γ en la aterosclerosis, mientras que la función del subtipo PPAR δ/β en este proceso es controvertida y menos conocida.

Palabras clave:
PPAR. Aterosclerosis. Fibratos. Tiazolidindionas. Triglicéridos. HDL. Inflamación.

Correspondencia: Dr. M. Vázquez Carrera.
Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: mvaz@farmacia.far.ub.es

Los PPAR son activados por un gran número de compuestos endógenos y sintéticos. Los ácidos grasos y sus derivados son ligandos del subtipo PPAR α ¹⁰⁻¹³. También activan este subtipo eicosanoídes naturales como el ácido 8-S-eicosatetraenoico y el leucotrieno B₄ (LTB₄)¹²⁻¹⁴ y los fosfolípidos de las LDL oxidadas (LDLox)¹⁵. Además, los fibratos (clofibrato, fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo) son ligandos sintéticos del PPAR α , y su activación es responsable de los efectos hipolipemiantes de estos fármacos¹². El subtipo PPAR γ es activado por metabolitos del ácido araquidónico (15-deoxi- Δ -12,14-prostaglandina J₂, PGJ₂), así como por componentes formados por la oxidación de los ácidos grasos de las LDL, como el ácido 9-hidroxioctadecadienoico (9-HODE) y el 13-HODE¹⁶⁻¹⁸. Finalmente, las tiazolidindionas o glitazonas anti-diabéticas (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, etc.) son ligandos sintéticos de alta afinidad del subtipo PPAR γ ¹⁹.

Mecanismo de acción de los PPAR

Una vez activados por sus ligandos, los PPAR necesitan formar un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR) (NR2B) para actuar como factores de transcripción. Estos heterodímeros PPAR-RXR son capaces de reconocer secuencias específicas del ADN situadas en los promotores de los genes diana controlados por los PPAR y se denominan elementos de respuesta a los proliferadores peroxisómicos (PPRE, peroxisome proliferator response elements) (fig. 1). Estos elementos están formados por una repetición directa imperfecta de la secuencia hexamérica AGGTCA, separada, en la mayoría de los casos,

por un nucleótido. En ausencia de ligando, los heterodímeros PPAR-RXR forman complejos de alta afinidad con proteínas nucleares correpresoras, lo que impide la activación transcripcional al no poder acceder el heterodímero al promotor del gen diana. Sin embargo, la unión de un ligando al PPAR induce un cambio en su conformación estructural, permitiendo su disociación de las proteínas correpresoras y su posterior unión al PPRE. Además, una vez activado por el ligando, el heterodímero PPAR-RXR es capaz de unirse a proteínas coactivadoras que promueven el inicio de la transcripción²⁰. Como consecuencia de todas estas modificaciones en la actividad transcripcional, la unión del ligando a los PPAR favorece cambios en el nivel de expresión de los ARNm de sus genes diana. En un determinado tipo celular la regulación de estos genes diana por PPAR depende de muchos factores (expresión relativa de estos receptores en esa célula, el promotor del gen diana, la presencia de proteínas correpresoras y coactivadoras en la célula, etc.).

Además de estos efectos directos sobre la actividad transcripcional, los PPAR también pueden afectar a este proceso de una forma indirecta al interferir con las vías de otros factores de transcripción. Así, por ejemplo, los PPAR pueden reprimir la transcripción génica al interferir con NF- κ B (nuclear factor κ B), STAT (signal transducer and activator of transcription) y AP-1 (activator protein-1)^{8,21-23}, probablemente a través de interacciones proteína-proteína que dan lugar a la formación de complejos inactivos. Esta actividad represora constituye, en buena parte, la base del mecanismo a través del cual los PPAR ejercen sus efectos antiinflamatorios.

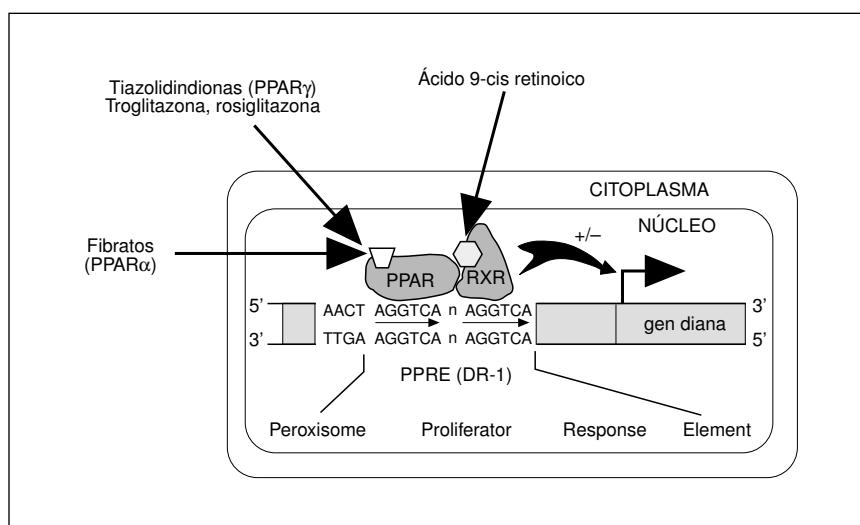


Figura 1. Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) actúan como factores de transcripción. Tras su activación por los ligandos, los PPAR heterodimerizan con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR) y se unen a elementos de respuesta (PPRE) localizados en el promotor de genes diana, regulando así la transcripción de sus genes diana.

Por otra parte, la actividad PPAR también depende de la regulación transcripcional y postranscripcional a la que se encuentra sometida. Diferentes hormonas (glucocorticoides, insulina y leptina) y diferentes estímulos fisiológicos, como el estrés y el ayuno, además del ritmo diurno²⁴⁻²⁸, regulan la expresión de PPARα. El control transcripcional de PPARγ se consigue básicamente mediante el uso de diferentes promotores, formándose así dos proteínas diferentes, PPARγ1 y PPARγ2, que presentan diferente actividad²⁹. Finalmente, los procesos posttranscripcionales de fosforilización también afectan a la actividad transactivadora de los PPAR, modulando así sus funciones biológicas³⁰⁻³⁵.

PPAR y metabolismo lipídico y lipoproteico

Estudios epidemiológicos y de intervención han confirmado que las dislipidemias son uno de los mayores factores de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad coronaria arterial. Los fibratos son fármacos hipolipemiantes que en clínica reducen de forma efectiva los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) e incrementan las concentraciones de HDL-colesterol³⁶. Aunque estos fármacos se han utilizado durante prácticamente tres décadas, el mecanismo molecular responsable de sus efectos tan sólo ha podido ser completamente descifrado en la última década. Hoy sabemos que el efecto hipolipemante de los fibratos se debe a la activación de PPARα en el hígado. Mucho más reciente es la utilización en clínica de las tiazolidindionas anti-diabéticas. Estos fármacos también son capaces de reducir los niveles de triglicéridos en plasma a través de la activación de PPARα en el tejido adiposo.

PPAR y metabolismo de los triglicéridos

El efecto más importante observado tras la administración de fibratos es la reducción de los valores plasmáticos de triglicéridos. Esta acción hipotriglicerimante, mediada por la activación de PPARα 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 PPARα 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 PPARα implicados en su recaptación y su destino intracelular³⁷. Entre estos se encuentran transportadores de membrana, como la translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) y la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP)^{38,39},

que aumentan la recaptación hepática de ácidos grasos tras la activación de PPARα. Además, los agonistas PPARα 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^{36,37,40}. Precisamente los primeros genes diana del PPARα 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 cetoacetil-CoA tiolasa⁴¹⁻⁴³ (fig. 2). De hecho, los fibratos y otros activadores de PPARα 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.

Sin embargo, la betaoxidación peroxisómica representa tan sólo un 20-25% de la betaoxidación de ácidos grasos que se produce en la célula. 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 promotor⁴⁵. Además, PPARα 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)⁴⁶. 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^{47,48}. 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 inflamación¹⁴.

Pero además de inhibir la síntesis de las VLDL, los activadores de PPARα también estimulan el ca-

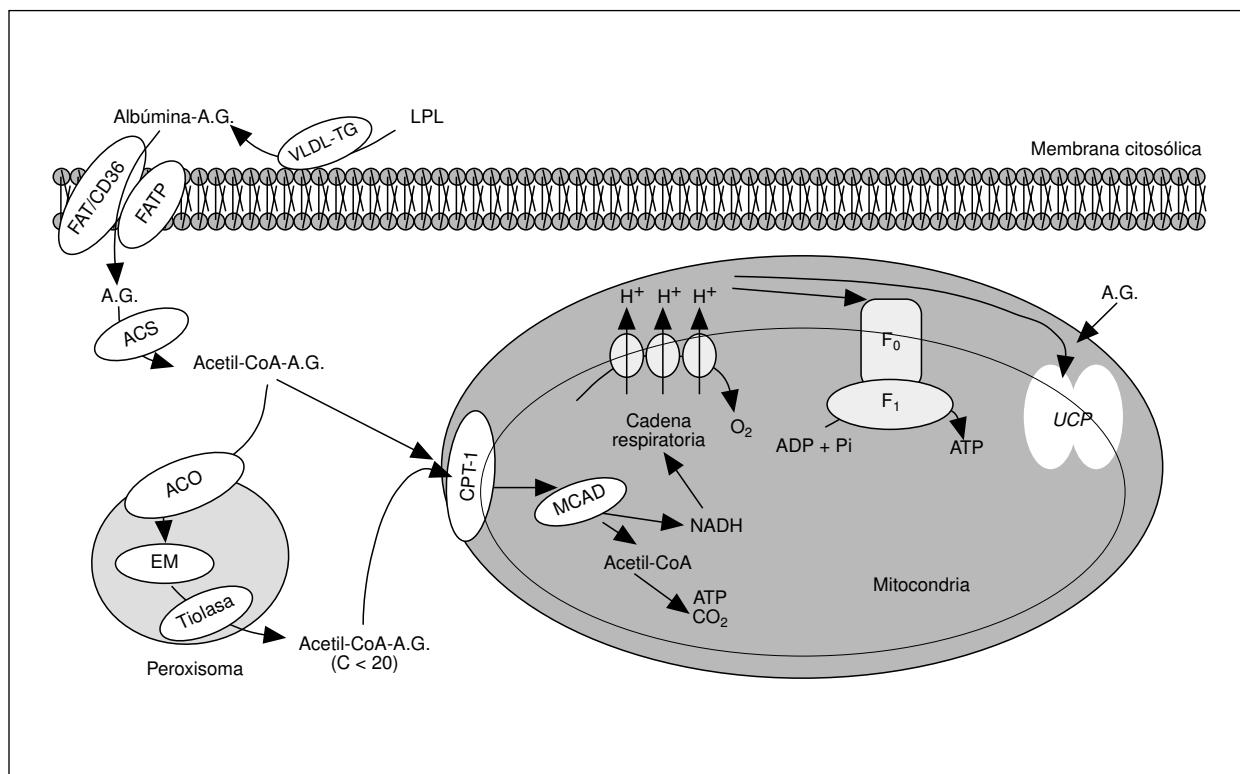


Figura 2. Representación esquemática de los genes diana de PPAR α implicados en el catabolismo hepático de los ácidos grasos. Para evitar una complicación excesiva se han omitido o simplificado algunas rutas metabólicas. Los activadores del PPAR α incrementan el catabolismo hepático de ácidos grasos 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, Tiolasa) y mitocondrial (CPT-I, 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: proteína transportadora de ácidos grasos; MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; LPL: lipoproteinlipasa.

tabolismo de estas lipoproteínas. Esta acción se produce gracias a que los fibratos incrementan la expresión del gen de la lipoproteinlipasa (LPL), una enzima que hidroliza los triglicéridos presentes en las VLDL gracias a la existencia en su promotor de un PPRE⁴⁹. Asimismo, estos fármacos también reducen los valores de apo CIII^{50,51}, una apolipoproteína que inhibe la actividad LPL y reduce la captación por el hígado de las VLDL.

Las tiazolidindionas, aunque son utilizadas principalmente por sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa, también ejercen efectos hipotriglicérmiantes, especialmente en roedores y con menor intensidad en humanos⁵². Esta acción de las tiazolidindionas es mediada por PPAR γ y se atribuye, al menos en parte, a su capacidad para inducir la expresión de la LPL en el tejido adiposo^{42,53}. Este aumento de la expresión de la LPL favorece la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL y facilita el acceso de los ácidos grasos al tejido adiposo.

PPAR y metabolismo de las HDL

Los valores de apo A-I y HDL presentan una correlación inversa con la incidencia de enfermedad coronaria arterial⁵⁴. Esto es debido al papel protector que desempeñan las HDL en la aterosclerosis, ya que transportan el exceso de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, donde es reciclado y eliminado. Los fibratos, además de reducir los valores de triglicéridos, también incrementan los valores plasmáticos de las lipoproteínas HDL, gracias a la capacidad de PPAR α para inducir en el hígado la transcripción de las principales apolipoproteínas de las HDL en humanos, apo A-I y A-II⁵⁵⁻⁵⁶. En cultivos de hepatocitos humanos tratados con fibratos se ha observado tanto un incremento en los valores de ARNm, como en la secreción de estas dos apoproteínas, lo que confirma que el aumento en su expresión conduce a mayores valores plasmáticos de HDL.

Además de estas acciones sobre la transcripción de las apolipoproteínas de las HDL, los agonistas

PPAR también afectan la expresión de receptores que participan en el metabolismo de estas lipoproteínas. Es el caso de los receptores SR-BI (scavenger receptor BI) en murinos y de su equivalente humano, CLA-1, que poseen una gran afinidad por las HDL y participan en el transporte reverso de colesterol, responsable de transportar el exceso de colesterol al hígado, donde será eliminado a través de los ácidos biliares^{57,58}. Además, estos receptores promueven la eliminación de colesterol en los tejidos periféricos, incluyendo los macrófagos. Precisamente, los agonistas de PPAR eran capaces de inducir la expresión de CLA-1 en macrófagos humanos^{59,60}. Igualmente, estos activadores también inducían la expresión de SR-BI en las aortas de ratones deficientes en apo E.

Todos estos resultados sugieren que PPAR α ejerce un papel fundamental sobre el metabolismo de las lipoproteínas y la aterosclerosis. De hecho, diversos estudios han demostrado que polimorfismos del gen PPAR α en la especie humana se asocian con variaciones en los lípidos plasmáticos⁶¹ y en la progresión de la aterosclerosis⁶². Sin embargo, estos resultados contrastan con otros que indican que la ausencia de PPAR α en ratones con una disrupción del gen apo E puede proteger frente a la aterosclerosis. En efecto, ratones sometidos a una dieta rica en grasa que carecían de PPAR α tenían valores más elevados de lipoproteínas aterogénicas, pero sorprendentemente presentaban una mayor respuesta a la insulina, tenían una menor presión sanguínea y una menor incidencia de aterosclerosis⁶³. En consecuencia, es posible que en determinadas condiciones una activación prolongada de PPAR α pueda provocar ciertos efectos nocivos en la patogenia de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis.

Función de los PPAR en los macrófagos de la lesión aterosclerótica

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 aterosclerótica⁶⁴. La formación de estas células espumosas se produce 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. 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 cassette

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 humanos⁶⁵. 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.

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 diferenciación⁶⁶. 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*^{67,68}. 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 podían tener acciones antiateroscleróticas gracias a su capacidad para reducir el componente inflamatorio de la aterosclerosis (inhibían la expresión del factor de necrosis tumoral α , gelatinasa B y otros mediadores inflamatorios)^{69,70} y la proliferación y la migración *in vitro* e *in vivo* de las células musculares lisas vasculares². Sin embargo, Nagy et al (1998) descubrieron que las LDLox inducían en macrófagos la expresión de CD36, uno de los receptores scavenger para las LDL (fig. 3), 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 aterogénesis⁷¹⁻⁷⁴ y en humanos²², 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 causaran una acción antiaterogénica. Recientemente se ha con-

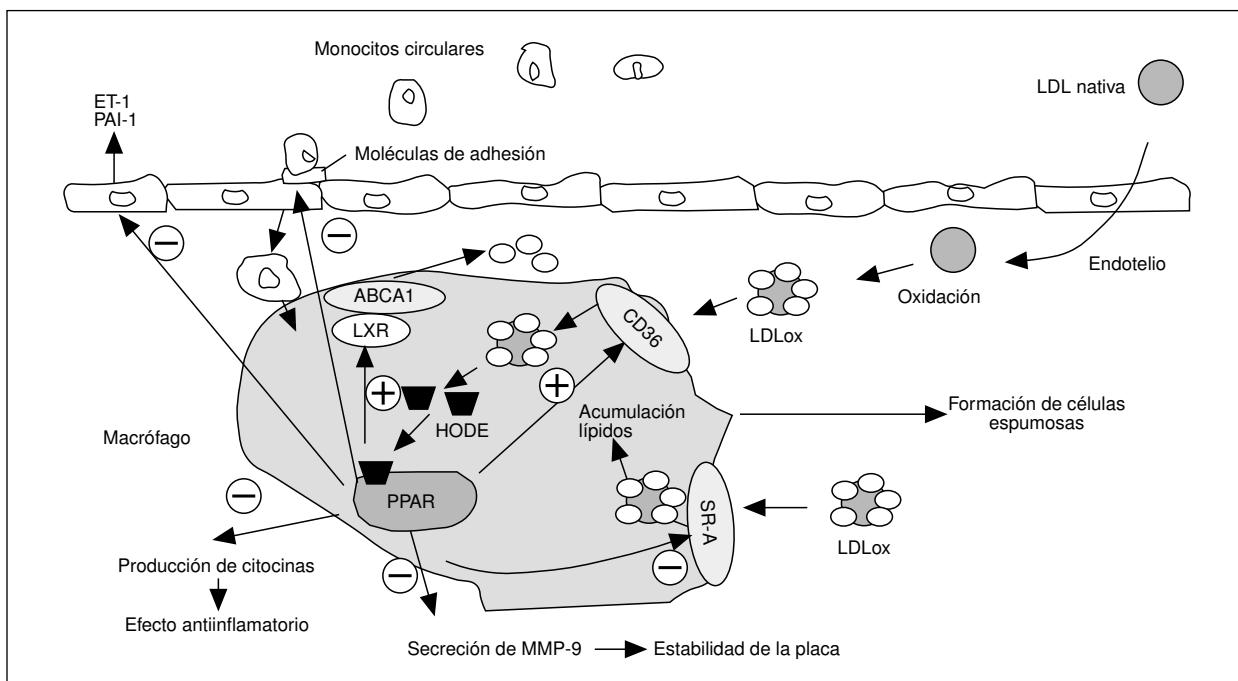


Figura 3. Representación esquemática de los lugares de acción de los activadores de PPAR en la placa aterosclerótica. La activación de los PPAR controla la expresión de genes implicados en la adhesión de los monocitos, la acumulación de lípidos (CD36 y SR-A), la secreción de colesterol (ABCA1), la inflamación vascular (citocinas) y la estabilidad de la placa (metaloproteínasas, MMP-9).

firmado que ni la activación de PPAR γ ni tampoco la de PPAR α inducía la formación de células espumosas en macrófagos humanos derivados de monocitos^{67,75}. Esta ausencia de acciones proaterogénicas de los ligandos PPAR γ , a pesar de inducir la expresión de CD36, puede explicarse, al menos en parte, por la diferente regulación de CD36 y SR-A (Scavenger receptor A) por estos fármacos^{6,69}. Moore et al (2001)⁶⁸ descubrieron que las TZD estimulaban la expresión de CD36 y reducían la de SR-A, compensándose ambas acciones, lo que daría lugar a un efecto nulo sobre los valores intracelulares de ésteres de colesterol. Además, dos recientes publicaciones han establecido un mecanismo adicional de los PPAR en la homeostasis del colesterol en los macrófagos. Chinetti et al (2001)⁷⁵ demostraron que los activadores de PPAR α y PPAR γ inducían la expresión de ABCA1 y estimulaban la salida de colesterol en macrófagos a través de un mecanismo mediado por la inducción de LXRA (Liver X receptor α). Resultados similares fueron obtenidos por Chawla et al (2001)⁶⁷, quienes demostraron que el tratamiento de monocitos con activadores de PPAR γ inducía la expresión de ABCA1 y ABCG1 por un mecanismo que implicaba a LXRA.

Recientemente han aparecido nuevos datos que parecen relacionar las acciones antiaterogénicas de

las HDL con PPAR γ ⁷⁵. Según un estudio, las HDL inducen la expresión y la translocación al núcleo de PPAR γ . Sin embargo, estas lipoproteínas también fosforilan PPAR γ , con lo que el resultado neto es la inhibición de la expresión de genes diana de PPAR γ , como CD36. A partir de estos datos, los autores sugieren que este efecto de las HDL puede contribuir a prevenir la formación de células espumosas.

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 β es mucho más controvertido. En este sentido, cabe destacar que se han publicado estudios que demuestran que los agonistas de este receptor podían promover⁷⁷ o reducir⁷⁸ la acumulación de lípidos en macrófagos. En este último estudio, además, la utilización de agonistas selectivos para el receptor PPAR β incrementaba los valores de HDL en monos rhesus obesos.

PPAR en el control de la inflamación vascular

La primera evidencia de la implicación de los PPAR en el proceso inflamatorio fue proporcionada por un estudio que demostraba que en ratones con una disrupción del gen PPAR α se prolongaba la duración de la respuesta inflamatoria¹⁴. Tal como se

ha citado anteriormente, PPAR α desempeña un papel fundamental en el metabolismo de ácidos grasos, lípidos y lipoproteínas. De hecho, controla la degradación del eicosanoide proinflamatorio LTB₄ a través de los procesos de ω -hidroxilación y beta-oxidación peroxisómica⁷⁹. Devchand et al (1996) confirmaron que este mediador de la inflamación se unía a PPAR α , induciendo la transcripción de genes implicados en la ω y la beta-oxidación peroxisómica en el hígado y dando lugar a un incremento de su propio metabolismo. Puesto que PPAR α controla la degradación de mediadores lipídicos de la inflamación, estos resultados sugerían que este factor de transcripción podía regular la duración del proceso inflamatorio. Utilizando ratones con una disrupción del gen PPAR α se demostró una mayor duración del proceso inflamatorio respecto a los ratones que expresaban este receptor, confirmándose la participación de PPAR α en el control de la inflamación.

Además de estos efectos indirectos de PPAR α sobre el proceso inflamatorio, algunos estudios más recientes han demostrado que este factor de transcripción también ejerce efectos directos sobre la inflamación de la lesión aterosclerótica. Esta acción directa es consecuencia de su capacidad para alterar la función de otros factores de transcripción (NF- κ B y AP-1) implicados en la inflamación. La inflamación vascular es uno de los procesos característicos asociados a la aterosclerosis⁸⁰ 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 arterias⁸⁰. 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).

La posibilidad de que la activación de PPAR α causara un efecto antiinflamatorio en la lesión aterosclerótica fue sugerida a partir de diferentes evidencias procedentes de estudios realizados con fibratos. Aunque la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la aterosclerosis se basaba principalmente en sus acciones hipolipemiantes, diversos resultados sugerían que, independientemente de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos, los fibratos eran capaces de ejercer acciones directas mediadas por PPAR α en la pared arterial. En primer lugar, el tratamiento con fenofibrato de conejos sometidos a una dieta rica en colesterol reducía la formación de placas de aterosclerosis en la aorta torácica, sin que descendieran los valores plasmáticos de lípidos⁸¹. Además, en estudios de intervención con fibratos (BECAIT, LOCAT, etc.) se había

constatado un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis coronaria, en ausencia de un efecto hipolipemante significativo^{82,83}. Actualmente, el papel fisiológico de PPAR α en la regulación de la respuesta inflamatoria en la pared vascular ha sido demostrado en varios estudios. En uno de estos estudios se observó que la activación de PPAR α en células musculares lisas previamente tratadas con IL-1 evitaba el incremento en la producción de IL-6 y reducía la expresión de la ciclooxygenasa 2 (COX-2)⁸ a través de un mecanismo que implicaba una regulación negativa de la actividad transcripcional de NF- κ B. Además, los activadores PPAR α disminuían la expresión de genes inducidos por citocinas, como la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) en células endoteliales⁸⁴ y del factor tisular en monocitos⁸⁵. La participación directa de PPAR α in vivo en estos efectos antiinflamatorios en la pared vascular se estableció definitivamente utilizando ratones con una disrupción de este gen²². Las aortas de estos ratones presentaban un incremento en la respuesta a estímulos inflamatorios como el lipopolisacárido (LPS), determinada por el incremento en la secreción de IL-6. Además, la activación de PPAR α inhibía la expresión de IL-6 en aortas estimuladas por LPS de ratones que expresaban PPAR α , pero no en ratones con una disrupción de este gen, lo que demostraba claramente que estos efectos eran mediados por este factor de transcripción.

PPAR α ejerce la mayoría de sus efectos antiinflamatorios en la pared vascular al interferir negativamente la actividad transcripcional de NF- κ B^{8,22,84,86}. La familia NF- κ B de factores de transcripción desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria regulando la producción de citocinas⁸⁷. Esta familia NF- κ B/Rel está formada por cinco miembros, c-Rel, p65, Rel B, p50 y p52, que forman heterodímeros complejos formados principalmente por las proteínas p50 y p65. En la mayoría de las células no activadas estas proteínas se encuentran secuestradas en el citoplasma celular formando complejos con la familia de proteínas inhibidoras I κ B. Los inductores de NF- κ B, entre los que se incluyen citocinas inflamatorias, especies reactivas del oxígeno, y productos virales, activan una I κ B cinasa (IKK), que fosforila I κ B α dando lugar a la degradación de I κ B α y a la liberación de proteínas NF- κ B. Una vez liberados, los dímeros de NF- κ B translocan al núcleo donde regulan la expresión de sus genes diana. La activación de PPAR α interfiere la vía transcripcional controlada por NF- κ B a través de varios mecanismos. En primer lugar, la activación de PPAR α reprime la transactivación media-

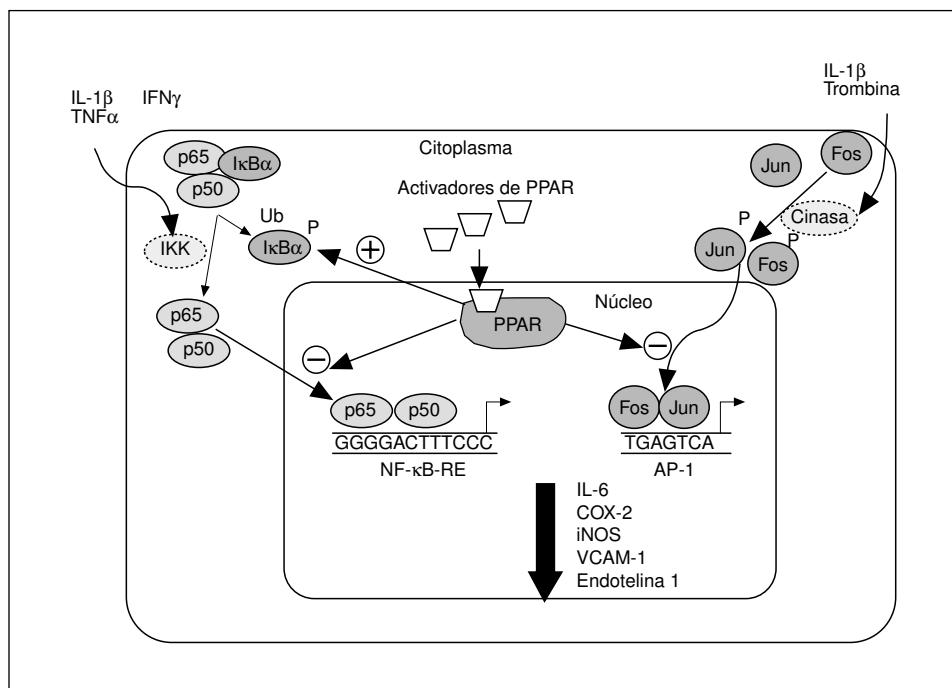


Figura 4. Mecanismos de represión transcripcional mediados por la activación de PPAR α . Los PPAR reprimen la transcripción génica al interferir negativamente con NF- κ B y AP-1 (Fos/Jun). IL: interleucina; COX-2: ciclooxygenasa 2; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; IFN: interferón; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; IKK: I κ B cinasa.

da por p65 del promotor humano de la IL-6 (fig. 4). Este antagonismo es recíproco, ya que la cotransfección de cantidades crecientes de p65 inhibía de forma dependiente de la dosis la activación por PPAR α de un elemento de respuesta PPRE. Esta represión se producía a través de interacciones directas proteína-proteína entre PPAR α y la subunidad p65 de NF- κ B²¹. En segundo lugar, PPAR α induce la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa⁸⁸, reduciendo el estrés oxidativo, lo que se traduce en una inhibición de la actividad de unión al ADN de NF- κ B. Finalmente, los activadores PPAR α inducen la expresión de I κ B α en células musculares lisas y hepatocitos⁸⁹. La inducción de I κ B α observada tras la activación de PPAR α no afecta a la translocación nuclear de p65, pero sí se asocia con una menor actividad de unión NF- κ B⁸⁹. Estas acciones sobre la actividad de NF- κ B se confirmaron con los resultados obtenidos en ratones con una disruptión del gen PPAR α . En estos ratones existe una mayor actividad NF- κ B asociada a la edad y una mayor secreción de IL-6 y IL-12 que en ratones que expresan PPAR α ⁸⁶. Efectos similares podrían producirse en humanos, ya que se ha observado que pacientes tratados con fibratos poseen valores más bajos de citocinas en suero⁹⁰.

Los efectos antiinflamatorios de PPAR α se deben no tan sólo a que interfiere la vía NF- κ B, sino a que también afecta a la actividad transcripcional de AP-1²². De esta forma, la activación de PPAR α re-

duce la actividad de unión de AP-1 al ADN al interactuar físicamente con c-Jun^{21,22}.

Aunque la activación de PPAR γ por tiazolidindionas puede retrasar la aterosclerosis de forma indirecta, gracias a que mejoran la resistencia a la insulina y sus secuelas metabólicas, estos fármacos también inhiben de forma directa los procesos inflamatorios en la pared vascular. La activación de PPAR γ modifica la actividad de ciertos factores de transcripción, como NF- κ B, e inhibe la activación de numerosos genes proinflamatorios responsables de la formación y el desarrollo de la placa⁹¹. Se ha demostrado que los agonistas PPAR γ inhiben la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF α , IL-1 β e IL-6, lo que sugiere que estos fármacos inhiben ciertos componentes inflamatorios de la aterosclerosis^{8,69,70}. Esta idea coincide con el hecho de que las reducciones en la expresión de TNF α y gelatina B se han relacionado con la actividad antiaterogénica de los ligandos PPAR γ en ratones LDLR^{-/-}⁷¹. Los activadores PPAR γ también inhiben la expresión de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) y de enzimas como la óxido nítrico sintetasa^{69,92}. Además, estos fármacos también favorecen la estabilidad de la placa ateromatosa, ya que reducen la producción por los macrófagos activados de la placa de metaloproteínas, enzimas que ejercen un papel clave en la degradación de la matriz extracelular, con consecuencias en la ruptura de la placa aterosclerótica y en la trombosis. Así-

mismo, estos fármacos reducen la expresión de las moléculas de adhesión en células endoteliales, reduciendo de esta forma el asentamiento de los macrófagos en las placas *in vivo*⁹³. Las tiazolidindionas también inhiben en células endoteliales la producción de endotelina 1⁹⁴, un péptido vasoconstrictor que regula la función endotelial y favorece la proliferación de las células musculares lisas, e inhiben la respuesta de las células T.

Aunque sin duda la activación de PPAR γ produce efectos antiinflamatorios, existen ciertos estudios que han utilizado concentraciones de agonistas PPAR γ muy elevadas, superiores a las necesarias para activar PPAR γ . La utilización de concentraciones elevadas de agonistas PPAR γ puede dar lugar a la aparición de efectos antiinflamatorios dependientes e independientes de este receptor. La confirmación de este hecho la proporcionaron Moore et al (2001)⁶⁸ y Chawla et al (2001)⁶⁷, quienes demostraron que en macrófagos que carecían de PPAR γ , unas concentraciones elevadas de agonistas de este receptor inhibían la producción de citocinas. Igualmente, la PGJ₂, un ligando natural de PPAR γ , puede ejercer sus efectos antiinflamatorios por activación de este receptor, pero también por inhibición directa de la vía NF- κ B a través de un mecanismo independiente de PPAR γ ^{95,96}.

PPAR y trombosis

La enfermedad coronaria arterial implica la activación de diferentes factores de la cascada protrombótica y/o de la inhibición de los factores antitrombóticos. En la especie humana, bezafibrato y gemfibrozilo aumentan la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en plasma⁹⁷, pero ciprofibrato no la modifica⁹⁸. Estudios realizados en hepatocitos de primate sugieren que esta reducción de la producción de PAI-1 por fibratos se produce de forma indirecta⁹⁹. Las tiazolidindionas también podrían presentar efectos antitrombóticos, ya que se ha demostrado que reducen la producción de PAI-1 por células endoteliales *in vitro*¹⁰⁰. Además, los fibratos pueden alterar los valores plasmáticos de fibrinógeno, aunque de forma muy diferente de un fármaco a otro, y reducen la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos humanos⁸⁵.

En resumen, los PPAR desempeñan un papel fundamental en muchos de los procesos celulares y moleculares implicados en la aterosclerosis. La modulación farmacológica de la actividad de estos receptores puede ayudar a prevenir o tratar esta enfermedad. Los fibratos y las tiazolidindionas, activadores de los subtipos PPAR α y PPAR γ ,

respectivamente, han demostrado sus efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis. Sin embargo, los fibratos son fármacos con una baja afinidad por el receptor PPAR α , por lo que es posible que en el futuro se desarrollen activadores con una mayor afinidad por este receptor. Las tiazolidindionas se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y, a diferencia de los fibratos, llevan poco tiempo utilizándose en clínica, por lo que será necesario realizar un seguimiento de sus potenciales efectos beneficiosos en la aterosclerosis, además de los posibles efectos adversos. Por otra parte también es posible que fármacos capaces de activar PPAR α y PPAR γ simultáneamente, o de modular la actividad de PPAR β , presenten un papel prometedor en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

Bibliografía

1. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999;97:161-3.
2. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-88.
3. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996;137:354-66.
4. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoides. *J Clin Invest* 1997;99:2416-22.
5. Cullingford TE, Bhakoo K, Peuchen S, Dolphin CT, Patel R, Clark JB. Distribution of mRNAs encoding the peroxisome proliferator-activated receptor α , β and γ and the retinoid X receptor α , β and γ in rat central nervous system. *J Neurochem* 1998; 70: 1366-75.
6. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241-52.
7. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR-gamma) in human atherosclerosis and regulation of macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7614-9.
8. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Pineda-Torra I, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature* 1998;393:790-3.
9. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-57.
10. Göttlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids derivative activate chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:4653-7.
11. Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90: 2160-4.
12. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4318-23.

13. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble C, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome-proliferator activated receptors α and γ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4318-23.
14. 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.
15. Delerive P, Furman C, Teisser E, Fruchart J-C, Duriez P, Staels B. Oxidized phospholipids activate PPAR α in a phospholipase A2-dependant manner. *FEBS Lett* 2000;471:34-8.
16. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell* 1998;93:229-40.
17. Kliewer SA, Lenhard JM, Wilson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995;83:813-9.
18. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 1995;83:803-12.
19. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). *J Biol Chem* 1995;270:12953-6.
20. Robyr D, Wolffe AL, Wahli W. Nuclear hormone receptor coregulation in action: diversity for shared tasks. *Mol Endocrinol* 2000;14:329-47.
21. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factor NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999;274:32048-54.
22. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Duriez P, et al. PPAR activators inhibit trombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the AP-1 signaling pathway. *Circ Res* 1999;85:394-02.
23. Zhou YC, Waxman DJ. Cross-talk between janus kinase-signal transducer activator of transcription (JAK-STAT) and peroxisomal proliferator activated receptor- α signaling pathway. Growth hormone inhibition of PPAR alpha transcriptional activity mediated by stat5b. *J Biol Chem* 1999;274:2672-81.
24. Lemberger T, Staels B, Saldin R, Desvergne B, Auwerx J, Wahli W. Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1994;269:24527-30.
25. Steinegger HH, Sorensen HN, Tugwood JD, Skrede S, Spydevold O, Gautvik KM. Dexamethasone and insulin demonstrate marked and opposite regulation of the steady-state mRNA levels of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) in hepatic cells. Hormonal modulation of fatty acid-induced transcription. *Eur J Biochem* 1994;225:967-74.
26. Wang MY, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem* 1999;274:17541-4.
27. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, González FJ, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. *J Clin Invest* 1999;103:1489-98.
28. Lemberger T, Saladin R, Vázquez M, Assimacopoulos F, Staels B, Desvergne B, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. *J Biol Chem* 1996;271:1764-9.
29. Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal-Puig AJ, Flier JS. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). Differential activity of PPAR γ 1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 1997;272:20230-5.
30. Juge-Aubry CE, Hammar E, Siegrist-Kaiser C, Pernin A, Takeshita A, Chin WW, et al. Regulation of the transcriptional activity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha by phosphorylation of a ligand-independent trans-activating domain. *J Biol Chem* 1999;274:10505-10.
31. Shao D, Rangwala SM, Bailey ST, Krakow SL, Reinato MJ, Lazar MA. Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR gamma. *Nature* 1998;396: 377-80.
32. Shalev A, Siegrist-Kaiser CA, Yen PM, Wahli W, Burger AG, Chin WW, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha is a phosphoprotein: regulation by insulin. *Endocrinology* 1996;137:4499-02.
33. Adams M, Reginato MJ, Shao D, Lazar MA, Chatterjee VK. Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *J Biol Chem* 1997;272: 5128-32.
34. Hu E, Kim JB, Sarraf P, Spiegelman BM. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPAR-gamma. *Science* 1996;274:2100-3.
35. Camp HS, Tafuri SR, Leff T. c-jun N-terminal kinase phosphorylates peroxisome proliferator-activated receptor α -1 and negatively regulates its transcriptional activity. *Endocrinology* 1999;140: 392-7.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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 inducer-specific manner. *J Biol Chem* 1998;270: 19269-76.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Zhang BW, Marcus SL, Sajjadi FG, Alvares K, Reddy JK, Subramani S, et al. Identification of a peroxisome proliferator-responsive element upstream of the gene encoding rat peroxisomal enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;89:7541-5.
45. Mascaró C, Acosta E, Ortiz JA, Marrero PF, Hegardt FG, Haro D. Control of human muscle-type canithine palmitoyltransferase 1 gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 1998;273:8560-3.
46. 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;90:11012-6.
47. 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 clofibrate acid. *J Biol Chem* 1992;267:19051-3.
48. 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.
49. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, et al. PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996;15:5336-48.
50. Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Supression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995;270:13470-5.

51. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V, Saldin R, Fruchart JC, Dallongeville J, et al. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxysomal acyl co-enzyme A oxidase. *J Clin Invest* 1995;95:705-12.
52. Sunayama S, Watanabe Y, Daida H, Yamaguchi H. Thiazolidinediones, dyslipidaemia and insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:397-02.
53. Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, et al. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1756-64.
54. Miller GJ, Miller NE. Plasma high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1:16-9.
55. 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-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-50.
56. 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.
57. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-20.
58. Calvo D, Gómez-Coronado D, Lasunción MA, Vega MA. CLA-1 is an 85-kD plasma membrane glycoprotein that acts as a high-affinity receptor for both native (HDL, LDL and VLDL) and modified (OxLDL and AcLDL) lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2341-9.
59. Gbaguidi F, Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Fruchart JC, Chapman J, et al. Regulation of CLA-1 (CD36 and LIMP II analogous I) by activators of proliferator-activated receptors (PPARs). *Atherosclerosis* 1999;144(Suppl 1):112.
60. Chinetti G, Gbaguidi GF, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulin P, et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000;101:2411-7.
61. Yamakawa-Kobayashi K, Ishiguro H, Arinami T, Miyazaki R, Hamagicho H. A Val227Ala polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α) gene is associated with variations in serum lipid levels. *J Med Genet* 2002;39:189-91.
62. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen M-R, Frick, MH, et al. Peroxisome proliferator activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105: 1440-5.
63. Tordjman K, Bernal-Mizrachi, Zemany L, Weng S, Feng C, Zhang F, et al. PPAR α deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J Clin Invest* 2001;107:1025-34.
64. Guyton JR. The arterial wall and the atherosclerotic lesion. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:376-81.
65. Mazzone T, Reardon C. Expression of heterologous human apolipoprotein E by J774 macrophages enhances cholesterol efflux to HDL3. *J Lipid Res* 1994;35:1345-53.
66. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Pineda Torra I, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activates receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273:25573-81.
67. 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.
68. 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.
69. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79-82.
70. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Han J, Hajjar DP, Zhou X, Gotto AM, Nicholson AC. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated gene expression. *J Biol Chem* 2002;277:23582-6.
77. Vosper H, Patel L, Graham TL, Khoudoli 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.
78. 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.
79. Jedlitschky G, Mayatepek E, Keppler D. Peroxisomal leukotriene degradation: biochemical and clinical implications. *Adv Enzyme Regul* 1993;33:181-94.
80. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
81. Saitoh K, Mori T, Kasai H, Nagayama T, Tsuchiya A, Ohbayashi S. Anti-atheromatous effects of fenofibrate, a hypolipidemic drug. I: Atheromatous effects are independent of its hypolipidemic effect in cholesterol-fed rabbits. *Folia Pharmacol Jpn* 1995;106:41-50.
82. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997;96:2137-43.
83. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, Karpe F, Grip L, Svane B, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-56.
84. 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.
85. 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.
86. Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor- κ B signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998;273:32833-41.
87. Guijarro C, Egido J. Aterosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NF- κ B. *Clin Invest Arterioscler* 2002;14:77-84.
88. Klucis E, Crane D, Masters C. Sequential alterations in the micro-localization of catalase in mouse liver after treatment with hypolipidemic drugs. *Mol Cell Biochem* 1984;65:73-82.
89. 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.

90. Corton JC, Fan LQ, Brown S, Anderson SP, Bocos C, Cattley RC, et al. Down-regulation of cytochrome P450 2C family members and positive acute-phase response gene expression by peroxisome proliferator chemicals. *Mol Pharmacol* 1998;54:463-73.
91. Castrillo A, Díaz-Guerra MJ, Hortelano S, Martín-Sanz P, Bosca L, Díaz-Guerra JM, et al. Inhibition of IκB kinase and IκB phosphorylation by 15-deoxy d-12,14 prostaglandin J2 inactivated murine macrophages. *Mol Cell Biol* 2000;20:1692-8.
92. Murao K, Imachi H, Momoi A, Sayo Y, Hosokawa H, Sato M, et al. Thiazolidinediones inhibit the production of monocyte chemoattractant protein-1 in cytokine-treated human vascular endothelial cells. *FEBS Lett* 1999;454:27-30.
93. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation* 2000;101:235-8.
94. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Hashimoto N, Togo M, Hara M, et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR γ on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:757-63.
95. Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct. *Nature* 2000;403:103-8.
96. Straus DS, Pascual G, Li M, Welch JS, Ricote, M, Hsiang CH, et al. 15-Deoxy-d-12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF- κ B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4844-9.
97. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, Julier K, Prais H, Arrol S, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholestryler ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1998;138:217-25.
98. Kockx M, de Maat MP, Knipscheer HC, Kastelein JJ, Kluft C, Princen HM, et al. Effects of gemfibrozil and ciprofibrate on plasma levels of tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hyperlipidaemic patients. *Thromb Haemost* 1997;78:1167-72.
99. Kockx M, Princen HM, Kooistra T. Fibrate-modulated expression of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein AI in cultured cynomolgus monkey hepatocytes: role of the peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Thromb Haemost* 1998;80:942-8.
100. Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, et al. Thiazolidinediones down regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPAR γ in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:431-5.