

Comentarios bibliográficos

11. Goldberg R, La Belle P, Zupkis R, Ronca P. Comparison of the effect of lovastatin and gemfibrozil on lipids and glucose control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990;66: 16B-21B.
12. Wágner AM, Jorba O, Bonet E, Ordoñez-Llamas J, Pérez A. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil, alone and in low dose combination, in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3212-7.
13. Jeck T, Riesen WF, Keller U. Comparison of bezafibrate and simvastatin in the treatment of dyslipidaemia in patients with NIDDM. *Diabet Med* 1997;14:564-70.
14. Winegar DA, Brown PJ, Wilkison WO, Lewis MC, Ott RJ, Tong WQ, et al. Effects of fenofibrate on lipid parameters in obese rhesus monkeys. *J Lipid Res* 2001;42:1543-51.
15. Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC, et al. Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296:293-9.
16. Mussoni L, Mannuci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimmino C, et al. Effect of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000;148:397-406.
17. Whitelaw DC, Smith JM, Natrass M. Effects of gemfibrozil on insulin resistance to fat metabolism in subjects with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:187-94.
18. Öhrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1995;44:212-7.
19. Stewart MW, Dyer RG, Alberti KG, Laker MF. The effects of lipid lowering drugs on metabolic control and lipoprotein composition in type 2 diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Diabet Med* 1994;12:250-7.
20. Ogawa S, Takeuchi K, Sugimura K, Fukuda M, Lee R, Ito S, et al. Bezafibrate reduces blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2000;49:331-4.
21. Klein J, Ott V, Schutt M, Kelin HH. Recurrent hypoglycaemic episodes in a patient with type 2 diabetes under fibrate therapy. *J Diabetes Complications* 2002;16:246-8.

Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 expression in human macrophages

Los ácidos grasos insaturados y sus productos de oxidación estimulan la expresión de CD36 en macrófagos humanos

J.C. Vallvé, K. Uliaque, J. Girona, A. Cabré, J. Ribalta, M. Heras y L. Massana

Atherosclerosis 2002;164:45-56

Los ácidos grasos (AG) están implicados en el control de la expresión de diversos genes relacionados con la aterosclerosis. Asimismo, recientemente se ha demostrado el importante papel que juega el receptor CD36 en la aterosclerosis y en otras patologías. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el efecto directo de los AG y sus productos de oxidación (aldehídos) sobre la expresión de CD36 en macrófagos THP-1 y en macrófagos derivados de monocitos humanos (HMDM). Los AG estudiados han sido los saturados —láurico, mirístico,

palmítico y esteárico—, el monoinsaturado —oleico— y los insaturados —linoleico, ácido araquidónico (AA), ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)—. Los aldehídos utilizados han sido malondialdehído (MDA), hexanal, 2,4-decadienal (DDE) y 4-hidroxixinonenal (HNE). La expresión de CD36 se determinó por RT-PCR, Western blot e inmunofluorescencia. La incubación de macrófagos THP-1 durante 24 h con concentraciones no citotóxicas de AG insaturados aumentó de forma significativa la expresión de ARNm de CD36. En cambio, el tratamiento de macrófagos THP-1 con AG saturados no afectó los valores de ARNm de CD36. Entre todos los AG insaturados estudiados, EPA y DHA fueron los inductores más potentes de los valores de ARNm de CD36, seguidos por los ácidos oleico y linoleico. La incubación de HMDM con ácido oleico o linoleico incrementó significativamente los valores de ARNm de CD36 de forma dependiente de la dosis. En consonancia con el incremento en la expresión de ARNm de CD36, la incubación de macrófagos THP-1 con ácido oleico o linoleico durante 24 h incrementó de forma marcada la proteína CD36. El tratamiento de macrófagos THP-1 con MDA o hexanal durante 24 h incrementó significativamente los valores de ARNm de CD36 de forma dependiente de la dosis. Por el contrario, DDE y HNE causaron una reducción significativa de este parámetro. Los datos presentados evidencian un efecto regulador directo de los AG insaturados sobre la expresión de CD36, y apoyan la importancia de los aldehídos en la regulación de la expresión de CD36 por los AG.

COMENTARIO

Durante el proceso de formación de la placa de ateroma, se produce una acumulación patológica de lípidos en los macrófagos de la íntima arterial, debido a la captación de LDL modificadas a través de receptores scavenger. CD36, un receptor perteneciente a la clase B de receptores scavenger, se une a un amplio rango de ligandos, incluyendo, entre otros, LDL modificadas, células apoptóticas y ácidos grasos de cadena larga¹.

La importancia de CD36 en el desarrollo de la aterosclerosis se atribuye a su capacidad de internalizar LDL oxidadas, incluso mínimamente oxidadas², así como LDL modificadas por el sistema de mieloperoxidasa de las células fagocíticas³; asimismo, los macrófagos de individuos que presentan una expresión deficiente de este receptor (NAK^{-/-}), unen menos LDL oxidadas y acumulan menos ésteres de colesterol que las células de pacientes control⁴. La regulación de la expresión de CD36 se convierte, por tanto, en un factor clave que determinará la acumulación de lípidos en los macrófagos. En estudios previos se ha demostrado que las LDL, tanto nativas como modificadas, son capaces de inducir CD36 en macrófagos J774⁵. Es evidente que los responsables de este efecto pueden ser lípidos bioactivos presentes en dichas lipoproteínas, posiblemente ácidos grasos o sus productos de oxidación. Ya en 1998 se demostró que dos de los componentes lipídicos de las LDL oxidadas, ácidos 9- y

13-hidroxiocatadecanoico, inducen la expresión de CD36 en macrófagos a través de la activación de PPAR γ . En el trabajo de Vallvé et al se explora por primera vez de forma directa el efecto de los ácidos grasos y sus derivados aldehídicos sobre la expresión de CD36 en macrófagos THP-1 y en macrófagos derivados de monocitos humanos (HMDM). Los autores del estudio han puesto especial cuidado en asegurar que los efectos hallados no se deben a acciones indirectas producidas a través de componentes del suero o a un efecto citotóxico general. Los resultados más destacables incluyen la inducción de la expresión de CD36 tras la incubación de macrófagos THP-1 con ácidos grasos insaturados, especialmente eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), mientras que los ácidos grasos saturados no produjeron ningún efecto a este nivel. Igualmente, la incubación de HMDM con ácidos grasos insaturados (oleico o linoleico) aumentó de forma dependiente de la dosis los valores de ARNm de CD36. Los autores sugieren que estos efectos están mediados por la activación del receptor PPAR γ . Existe cierta controversia sobre la capacidad de los ácidos grasos poliinsaturados para activar PPAR γ ; de hecho, Nagy et al⁵, en ensayos con células transfectadas con PPAR γ demostraron que los ácidos oleico, linoleico y erúcico son inactivos, mientras que los ácidos linolénico y araquidónico mostraron cierta actividad, aunque relativamente baja en comparación con los derivados oxidados. Los resultados de Vallvé et al sugieren que el efecto de los ácidos grasos sobre CD36 se intensifica al aumentar el grado de insaturación, y que la falta de efecto de los ácidos grasos saturados se debe a una menor afinidad por PPAR γ . De forma similar, Wang et al demostraron que los ácidos grasos saturados no producen ningún efecto sobre la expresión de ABCA1 en macrófagos, mientras que los ácidos grasos insaturados los reducen, aunque en este caso el mecanismo es independiente de PPAR γ .

Existen pocos estudios en los que se valore el efecto de los ácidos grasos sobre la expresión de CD36 en monocitos-macrófagos, y los resultados obtenidos han sido distintos de los de Vallvé et al: un estudio en células U937 evidenció una reducción en la expresión de CD36 por los ácidos EPA y DHA, mientras que araquidónico y linoleico únicamente producían pequeños incrementos⁸. Debe tenerse en cuenta que la regulación de la expresión de CD36 depende en alto grado del estado de diferenciación de la célula; por tanto la discrepancia podría atribuirse al uso de monocitos en el caso de Pietsch et al, mientras que en el presente estudio se han utilizado células muy diferenciadas, en las que la expresión de CD36 ya empieza a declinar.

Por otra parte, en el estudio de Vallvé et al se describe por primera vez que ciertos derivados aldehídicos de ácidos grasos insaturados, presentes en las LDL oxidadas, malondialdehído (MDA) y hexanal, inducen la expresión de CD36, mientras que 2,4-decadienal y 4-hidroxinonenal la reducen. A pesar de que se trata de efectos opuestos, el efecto global de las LDL oxidadas sobre la expresión de CD36 es inductor⁶. Debe tenerse en cuenta que las LDL oxidadas son

mezclas complejas que contienen hidroperóxidos, oxisteroles y aldehídos en diversas proporciones, siendo MDA uno de los aldehídos mayoritarios.

La significación fisiológica de estos hallazgos no resulta del todo clara. Por un lado, aunque existen indicios que atribuyen un papel proaterogénico a CD36²⁻⁴, se desconoce la contribución relativa de este y otros receptores scavenger en términos de la acumulación de lípidos en las lesiones ateroscleróticas⁵. Aunque los autores apuntan la posibilidad de que la inducción de CD36 por los ácidos grasos resulte un fenómeno positivo, considerando el macrófago en su globalidad, los ácidos grasos insaturados no sólo inducirían CD36, sino que también parecen reducir la eliminación de colesterol del macrófago mediante el incremento en la degradación del transportador ABCA1⁷, efectos que, sumados, conducirían a la acumulación de lípidos en estas células. Por otra parte, debe destacarse que resulta difícil extrapolar los resultados de estos estudios in vitro a lo que sucedería realmente en el organismo; así, por ejemplo, en ratones alimentados con una dieta rica en ácido oleico se observa el efecto contrario al obtenido in vitro, es decir, la expresión de CD36 en los macrófagos de estos animales resultó reducida⁹. Evidentemente, son necesarios más estudios para poder determinar las implicaciones fisiopatológicas de estos fenómenos, pero lo que resulta indudable es que los ácidos grasos tienen un papel clave en la regulación de la expresión de genes del macrófago implicados en el desarrollo de la aterosclerosis.

M. Alegret

Bibliografía

1. Febbraio M, Ajar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785-91.
2. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Procter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993;268:11811-6.
3. Podrez EA, Schmitt D, Of HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest* 1999;103:1547-60.
4. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, Nakagawa T, Kostner B, Tomiyama Y, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest* 1995;96:1859-65.
5. Han J, Ajar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem* 1997;272: 21654-9.
6. 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.
7. Wang Y, Oram JF. Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1. *J Biol Chem* 2002;277:5692-7.
8. Pietsch A, Weber C, Goretzki M, Weber PB, Lorenz RL. N-3 but not N-6 fatty acids reduce the expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cells. *Cell Biochem Funct* 1995;13:211-6.
9. Miles EA, Wallace FA, Calder PC. An olive-rich diet reduces scavenger receptor mRNA in murine macrophages. *Br J Nutr* 2001;85: 185-91.