

# PPAR $\gamma$ y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes

Gema Medina<sup>a,b</sup>, Ciaran Sewter<sup>a</sup> y Antonio J. Vidal Puig<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine and Clinical Biochemistry. Addenbrooke's Hospital. University of Cambridge.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC. Universidad Autónoma de Madrid.

**Diabetes mellitus; PPAR $\gamma$  (peroxisomes proliferators activated receptors); Tiazolidinedionas; Aterosclerosis; Hipertensión arterial**

Los PPAR (*peroxisomes proliferators activated receptors*) son una familia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción mediando cambios de expresión genética específicos tras estímulos nutricionales. La mayoría de estos genes codifican proteínas relacionadas con diferentes aspectos del metabolismo de los ácidos grasos (transporte, oxidación, etc.). El estudio de los PPAR a lo largo de la última década ha cambiado radicalmente la visión sobre la función que los ácidos grasos desempeñan en la célula. Los ácidos grasos no son simples elementos estructurales de las membranas celulares. Son ligandos que activan los PPAR y modulan la expresión genética celular. Los ácidos grasos son, además, moléculas importantes en diversos sistemas de transducción de señal. Las tiazolidinedionas (TZD), un tipo de fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, actúan como ligandos específicos del PPAR $\gamma$ . Esto ha suscitado un gran interés por este miembro de la familia de los PPAR<sup>1,2</sup>. Estas observaciones también proporcionan una base mecanística para explicar la relación entre el metabolismo de los ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina. La activación del PPAR $\gamma$  se asocia a un aumento en la sensibilidad insulínica y a una mejora del perfil lipídico (disminución de triglicéridos, colesterol LDL y ácidos grasos no esterificados, e incremento en las concentraciones de colesterol HDL)<sup>3</sup>. La identificación del mecanismo de acción específico de las TZD también indica su posible asociación con tratamientos insulínicos o con otros fármacos con diferente mecanismo de acción (sulfonilureas, metformina)<sup>4</sup>. Esta estrategia terapéutica podría tener efectos sinérgicos permitiendo la reducción de dosis y, posiblemente, de los efectos secundarios asociados.

Recientemente, se ha ampliado el espectro de acciones mediadas por el PPAR $\gamma$  a áreas relacionadas con el cáncer y la aterosclerosis<sup>5</sup> (fig. 1). Sin duda estos datos abren grandes expectativas para el tratamiento de estas enfermedades, pero al mismo tiempo indican la necesidad de un conocimiento profundo de la biología de este receptor, de sus ligandos y de su papel en la patogenia de la diabetes tipo 2, el cáncer y la aterosclerosis.

El tema es ciertamente complejo si pensamos que, además del PPAR $\gamma$ , existen otros receptores en la familia de los PPAR con funciones en algunos casos antagónicas. El PPAR $\gamma$  presenta hasta 3 isoformas diferentes con regulación transcripcional específica<sup>6</sup>. Además, las células de la pared vascular

pueden expresar diferentes isoformas de PPAR dependiendo del momento evolutivo de la lesión aterosclerótica<sup>7</sup>. Por otro lado, la activación de los PPAR promueve la diferenciación celular<sup>8</sup>, lo que apunta al posible uso de las TZD en el tratamiento del cáncer, particularmente en aquellas formas más indiferenciadas.

## PPAR, receptores para sustancias proliferadoras de peroxisomas

Los proliferadores de peroxisomas son un grupo de compuestos que inducen un aumento en el tamaño y número de peroxisomas hepáticos y renales. Los peroxisomas son organelas celulares especializadas en la producción de reacciones oxidativas por las cuales el oxígeno molecular es utilizado como sustrato para producir peróxido de hidrógeno<sup>9</sup>. La función más importante de los peroxisomas es la destoxificación de sustancias sanguíneas, y la oxidación de ácidos grasos de cadena larga que, por su tamaño, no pueden ser oxidados en la mitocondria<sup>10</sup>. Estas sustancias tan sólo se unen a un miembro de la familia de los PPAR, el PPAR $\alpha$ , y estimulan la proliferación de peroxisomas<sup>11</sup>. El PPAR $\alpha$  también se activa por fibratos, un grupo de fármacos con acción hipotrigliceridemiante. Además del PPAR $\alpha$ , la familia PPAR incluye otros dos tipos de receptores:  $\delta$  y  $\gamma$ <sup>12</sup>. Los PPAR comparten una estructura similar, pero difieren en su distribución tisular así como en la especificidad de sus ligandos<sup>13</sup>. Los diversos PPAR se activan cuando se les unen ligandos específicos, actuando como factores de transcripción que modulan la expresión de diversos genes diana<sup>14</sup>.

El PPAR $\alpha$  se expresa en hepatocitos, retina, tejido inmune y aparato digestivo, y participa en los procesos de  $\beta$ -oxida-

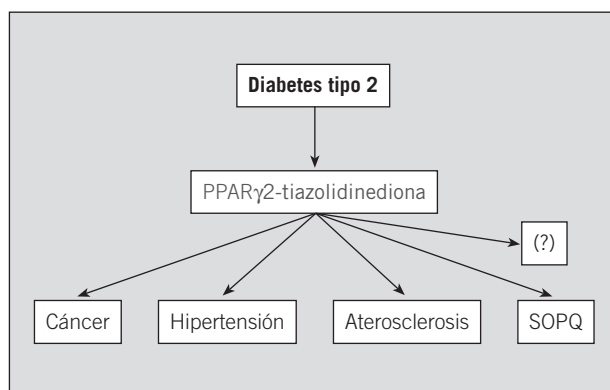


Fig. 1. Espectro de acción del PPAR $\gamma$  y las tiazolidinedionas (TZD). Las TZD activan el PPAR $\gamma$  y tienen un efecto sensibilizador a la insulina. Además, existen datos que indican su posible utilidad en el tratamiento del cáncer, la hipertensión, la aterosclerosis o el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).

Correspondencia: Dr. A.J. Vidal Puig.  
Department of Medicine and Clinical Biochemistry.  
Box 232, level 4. Addenbrooke's Hospital. University of Cambridge.  
Cambridge CB2 2QR, UK.  
Correo electrónico: ajv22@cam.ac.uk

Recibido el 17-5-2000; aceptado para su publicación el 30-6-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 392-397

ción, catabolismo lipídico e inflamación<sup>14</sup>. Este tipo de receptor se activa por eicosanoides derivados del ácido araquidónico y por fibratos<sup>15</sup>.

El PPAR $\delta$  se expresa en múltiples tejidos y es la forma más abundante en el sistema nervioso. Este tipo de receptor se activa de manera no específica por eicosanoides y por ésteres del ácido palmítico y oleico<sup>16</sup>. Además, se han identificado ligandos sintéticos derivados del ácido araquidónico<sup>17</sup>. Estos compuestos no parecen ser totalmente específicos del PPAR $\delta$ , ya que pueden activar también el PPAR $\alpha$  (aunque con menor potencia)<sup>18</sup>. La falta de un ligando específico ha hecho que la caracterización del PPAR $\delta$  todavía se encuentre en fases iniciales.

El PPAR $\gamma$  se localiza principalmente en los tejidos adiposo e inmune<sup>6</sup>. Su función se ha relacionado con adipogénesis, metabolismo lipídico extrahepático, sensibilidad a la insulina, respuesta inmune y carcinogénesis<sup>19</sup>.

Para ser activos, los PPAR necesitan unirse al ADN formando un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR)<sup>20</sup>. Este heterodímero interactúa con secuencias específicas del ADN denominadas elementos de respuesta de proliferadores de peroxisomas (PPRE), localizadas en los promotores de los genes diana<sup>16,21</sup> (fig. 2). La especificidad de la respuesta viene determinada por el tipo de receptor expresado en un determinado tejido y por la existencia del ligando adecuado. Por ello, el mismo gen (p. ej., lipoprotein-lipasa) puede ser activado en el hígado por fibratos que actúan sobre el PPAR $\alpha$  y en el tejido graso por TZD que actúan sobre el PPAR $\gamma$ .

### PPAR $\gamma$ : isoformas y ligandos

Se han identificado tres isoformas (fig. 3) para el receptor PPAR $\gamma$  en humanos<sup>22-25</sup>. El PPAR $\gamma$ 1 se expresa en numerosos tejidos, aunque preferentemente en el adiposo. El PPAR $\gamma$ 2 se expresa sobre todo en el tejido adiposo blanco y pardo<sup>26</sup>. El PPAR $\gamma$ 3 se expresa preferentemente en grasa, macrófagos e intestino delgado<sup>27</sup>. Estas isoformas tan sólo difieren en la terminación amino. La isoforma  $\gamma$ 2 tiene 30 aminoácidos adicionales con respecto a las isoformas  $\gamma$ 1 y  $\gamma$ 3<sup>23</sup>. Cada isoforma tiene una distribución tisular y regulación transcripcional diferente y específica. El PPAR $\gamma$ 2 sólo se expresa en adipocitos diferenciados; por el contrario, PPAR $\gamma$ 1 y  $\gamma$ 3 se expresan tanto en preadipocitos como en adipocitos diferenciados.

La expresión de ARNm de PPAR $\gamma$  está modulada *in vivo* por factores nutricionales. Estudios en roedores han demostrado que los valores de ARN y proteína disminuyen después de un ayuno de 24 h y que se normalizan tras la ingestión de alimento<sup>28</sup>. El PPAR $\gamma$  humano también está regulado nutricionalmente. En pacientes obesos sometidos a dieta hipocalórica, el PPAR $\gamma$ 2 (pero no el PPAR $\gamma$ 1) disminuye mientras se produce pérdida activa de peso. Resulta interesante que, cuando estos individuos están sometidos a dieta isocalórica en fase de mantenimiento de peso<sup>29</sup>, los niveles de PPAR $\gamma$ 2 vuelven a incrementarse. Datos de nuestro laboratorio también han demostrado que ambas isoformas tienen diferente actividad; la isoforma PPAR $\gamma$ 2 resulta más activa que la isoforma  $\gamma$ 1 *in vitro*, y la insulina tiene un efecto sinérgico potenciando esta diferencia<sup>30</sup>.

Además de la regulación transcripcional, la actividad del PPAR $\gamma$  se puede modular a través de modificaciones covalentes<sup>31,32</sup> y por interacción con otras proteínas (coactivadores y represores)<sup>33</sup>. Diversos estudios han demostrado que la fosforilación por las proteínas MAP-quinasas de la serina localizada en la posición 112 modifica la conformación del receptor regulando la afinidad del PPAR $\gamma$  por sus ligan-

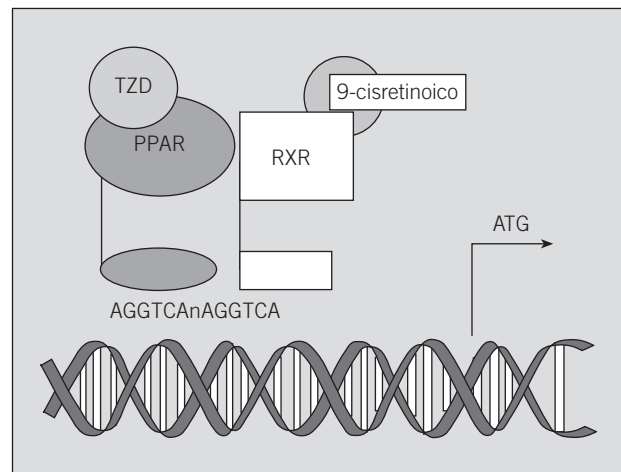


Fig. 2. Heterodimerización del PPAR $\gamma$  con el receptor del ácido retinoico. La activación del PPAR $\gamma$  requiere su unión a secuencias específicas (PPRE) del ADN localizadas en los promotores de los genes diana, formando un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR).

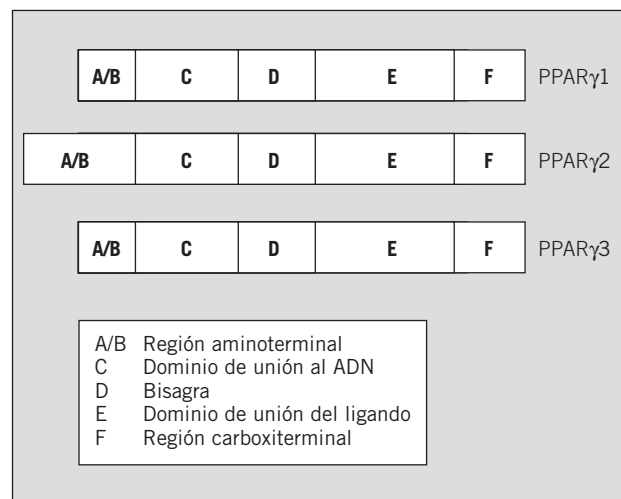


Fig. 3. Estructura de las diversas isoformas del PPAR $\gamma$ . Se han identificado tres isoformas para el receptor PPAR $\gamma$  en humanos. Estas isoformas tan sólo difieren en la terminación amino. La isoforma  $\gamma$ 2 tiene 30 aminoácidos adicionales con respecto a las isoformas  $\gamma$ 1 y  $\gamma$ 3. La región A/B de la isoforma  $\gamma$ 2 tiene una región activadora independiente de la acción de ligando que le confiere mayor potencia que las isoformas  $\gamma$ 1 y  $\gamma$ 3. Las regiones C, D, E y F son similares en las tres isoformas. La región C corresponde a la zona de unión del PPAR $\gamma$  a secuencias específicas (PPRE) de los promotores de los genes diana. La región E es por donde se une el ligando al PPAR $\gamma$ . La zona D corresponde a la zona bisagra que permite el cambio de conformación del receptor cuando se activa. La zona F no tiene una función definida.

dos<sup>34</sup>. Sin embargo, este proceso resulta más complejo si tenemos en cuenta que la fosforilación parece activar o inhibir el PPAR $\gamma$  dependiendo de la naturaleza del estímulo inicial (p. ej., insulina, EGF o PDGF<sup>32</sup>). Estudios genéticos han identificado polimorfismos en el gen PPAR $\gamma$  como la sustitución de alanina por prolina en la posición 12 del exón B del PPAR $\gamma$ 2<sup>35</sup>. El fenotipo clínico de los pacientes con esta mutación no está perfectamente establecido, aunque se ha apuntado que este alelo podría asociarse a títulos más bajos de insulina en ayunas, menor índice de masa corporal y aumento en la sensibilidad a la insulina<sup>35</sup>. Como cualquier receptor, los PPAR necesitan ligandos (tabla 1) para ser activados. Este tipo de compuestos pue-

TABLA 1

**Ligandos del PPAR alfa y gamma**

	Alfa	Gamma
Sintéticos	Wy1463 Fibratos Ureidofibratos	Tiazolidinedionas
Naturales	Palmitico Oleico Linoleico Araquidónico (8-sHETE) LTD4	Linoleico Linolénico 9HODE 13HODE 15d-PGJ2 Eicosapentanoico

den ser de origen endógeno<sup>36</sup> producidos por el propio organismo o de origen farmacológico<sup>37</sup>. Como ligandos endógenos del PPAR $\gamma$  se han identificado la prostaglandina 15d-PGJ2<sup>36,38</sup> y los metabolitos oxidados del ácido linoleico<sup>39</sup>. Estas formas oxidadas podrían tener una gran importancia al aumentar el estrés oxidativo característico del proceso etiopatogénico de la aterosclerosis. Los ligandos farmacológicos son las TZD<sup>40,41</sup>. Como se ha señalado anteriormente, estos compuestos se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2 por su efecto sensibilizador a la insulina<sup>1</sup>.

**PPAR $\gamma$ , diferenciación celular y carcinogénesis**

La activación del PPAR $\gamma$  por las TZD facilita el proceso de diferenciación de preadipocitos a adipocitos<sup>42</sup> e incluso puede transdiferenciar líneas celulares de fibroblastos y mioblastos hacia un fenotipo adipogénico<sup>26,43</sup>. Este proceso de diferenciación hacia formas celulares más maduras también se ha observado en monocitos, células del colon y células epiteliales de tejido mamario<sup>8,44</sup>. Recientemente se ha demostrado que el PPAR $\gamma$  también se expresa en glándulas sebáceas y que su activación facilita la diferenciación de sebocitos en cultivo<sup>45,46</sup>. La importancia de estos hallazgos en la patogenia de enfermedades de la piel está por determinar. En conjunto, estos hallazgos apuntan que las TZD podrían tener alguna utilidad en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por cierto grado de indiferenciación celular.

La transformación neoplásica de una célula puede asociarse a alteraciones en los procesos de diferenciación, proliferación y apoptosis<sup>47</sup>. El desarrollo de una célula tumoral, por lo general, es el resultado de alteraciones genéticas determinantes de un fenotipo neoplásico donde el grado de diferenciación normalmente determina su agresividad<sup>8</sup>. Una aproximación nueva al tratamiento de los tumores podría ser facilitar su diferenciación disminuyendo su malignidad. En general, el proceso de diferenciación celular se asocia a la entrada en una fase quiescente del ciclo celular, por lo que la diferenciación terminal de células neoplásicas se asociaría a la disminución de su capacidad proliferativa.

La activación del PPAR $\gamma$  estimula la diferenciación terminal de precursores de adipocitos<sup>48</sup>. El mecanismo molecular mediante el cual se produce no está aclarado. Sin embargo, se ha propuesto que la activación de PPAR $\gamma$  en células adipogénicas disminuye la capacidad de unión al ADN y la actividad transcripcional del complejo E2F/DP<sup>49,50</sup>. Este proceso se produce como consecuencia del aumento en la fosforilación del complejo E2F/DP como resultado de la disminución de la subunidad catalítica de la serina-treonina fosfatasa PP2A<sup>49</sup>.

La expresión de PPAR $\gamma$  también está aumentada en cultivos primarios de liposarcoma humano<sup>51</sup>. El tratamiento de estas células con las TZD produce su diferenciación terminal y disminuye su capacidad de proliferación. Tratamientos con ligandos específicos del receptor X de ácido retinoico (RXR)

ejercen un efecto sinérgico con las TZD<sup>52</sup>. El efecto de las TZD y los retinoides en la inducción de la diferenciación de células de liposarcomas *in vitro*, apunta a la posible utilización de este tipo de compuestos como estrategia antitumoral. El PPAR $\gamma$  también se expresa en adenocarcinomas de mama humanos, tanto primarios como metastásicos<sup>52</sup>. Células de cáncer de mama en cultivo tratadas con TZD acumulan lípidos y presentan cambios en la expresión de genes específicos indicativos de mayor diferenciación y menor grado de malignidad<sup>50</sup>. En este tipo de células, la asociación de las TZD y los retinoides también produce un efecto sinérgico. La activación del PPAR $\gamma$  facilitaría igualmente la diferenciación de células de cáncer de próstata<sup>53</sup>. La expresión del PPAR $\gamma$  en células prostáticas tumorales es mucho más elevada, comparada con los valores mínimos de expresión en tejido prostático normal.

En relación con el efecto de las TZD sobre el cáncer de colon, los estudios son más controvertidos<sup>8</sup>. El PPAR $\gamma$  se expresa a niveles elevados en el colon y parece encontrarse aumentado en las células cancerígenas de colon, lo que indica que las células tumorales posiblemente sean más sensibles a la acción de las TZD. Sin embargo, estudios donde se analiza el efecto de las TZD sobre el cáncer de colon han presentado resultados ciertamente contradictorios<sup>8,54,55</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento de líneas celulares de cáncer de colon con agonistas del PPAR $\gamma$  inhiben el crecimiento y detienen el ciclo celular. Sin embargo, el tratamiento con las TZD parece aumentar la frecuencia y tamaño de los pólipos en modelos animales de poliposis familiar adenomatosa predispuestos a desarrollar cáncer de colon (ratones APC)<sup>55</sup>, por lo que las TZD podrían ser un factor de riesgo en pacientes genéticamente susceptibles. Además, otros estudios han identificado la existencia de mutaciones clonogénicas en el PPAR $\gamma$  de células tumorales humanas de colon<sup>56</sup>. Estas mutaciones determinan la pérdida de función del PPAR $\gamma$ . Estos estudios proponen que sería la falta de actividad del PPAR $\gamma$  la que facilitaría el desarrollo de algunas formas de cáncer. En cualquier caso, estos datos son ciertamente controvertidos, por lo que es preciso tener cierta cautela en la administración de las TZD así como en el seguimiento de pacientes diabéticos tratados con ellas<sup>55</sup>.

**PPAR $\gamma$  y aterosclerosis**

PPAR $\alpha$  y  $\gamma$  se expresan en el músculo esquelético liso<sup>57</sup>, de la pared arterial, así como en cultivos primarios de células endoteliales y macrófagos<sup>58</sup>. Esto sugiere un posible papel de ambas isoformas en procesos de inflamación y aterosclerosis<sup>59</sup>.

La aterosclerosis es un proceso multicelular en el que lípidos y proteínas de la matriz extracelular se acumulan en la capa íntima de las arterias<sup>7</sup>. Los monocitos procedentes de la circulación se adhieren al endotelio, se diferencian en macrófagos y emigran hacia el interior de la pared arterial. Los macrófagos expresan el «receptor scavenger» tipo A (SRA) y el receptor CD36. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) se unen al CD36 y entran en los macrófagos<sup>59</sup> transformándolos en células espumosas<sup>60</sup>.

La activación del PPAR $\gamma$  facilitaría la diferenciación de monocitos a macrófagos. Los niveles de PPAR $\gamma$  son prácticamente indetectables en monocitos<sup>61</sup>. Sin embargo, a medida que se produce la diferenciación hacia macrófagos, la expresión del PPAR $\gamma$  aumenta, probablemente por un mecanismo de retroalimentación positiva del PPAR $\gamma$  sobre su propia expresión, así como por ésteres de forbol, factores que estimulan las colonias de macrófagos (M-CSF) y granulocitos (GM-CSF)<sup>59,60,62,63</sup>.

Cuando los monocitos o líneas celulares monocíticas se ponen en contacto con LDLox (forma oxidada de la LDL), se produce un aumento de la expresión y activación de PPAR $\gamma$ , que a su vez induce la transcripción del receptor CD36<sup>7</sup> (fig. 4). El receptor CD36 facilita la entrada de LDLox en las células, estableciéndose un ciclo de retroalimentación en el que finalmente LDLox induce la expresión de PPAR $\gamma$ <sup>63</sup>. Este ciclo tan sólo puede interrumpirse cuando las formas oxidadas del LDL son aclaradas del plasma.

La lesión aterosclerótica se caracteriza por una respuesta inflamatoria en células del músculo liso y endoteliales facilitada por la activación de macrófagos y linfocitos T<sup>64</sup>. También se produce una secreción de citocinas proinflamatorias y de otros factores tumorales con actividad paracrina y autocrina en la pared<sup>65</sup>. Las TZD inhiben la producción de estas citocinas inflamatorias<sup>63,66</sup>. Se ha observado que el tratamiento de macrófagos con 15-deoxy-PGJ2 o TZD reduce la secreción de la enzima sintetasa del óxido nítrico<sup>67</sup> e inhibe la inducción de la enzima gelatinasa B y la transcripción del gen «receptor scavenger» A producida en respuesta a ésteres de forbol<sup>68</sup>. Además, el tratamiento de monocitos primarios humanos con las TZD inhibe la producción de interleucina 6 (IL-6) por ésteres de forbol, de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y de interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>69</sup>. Por ello podría pensarse que la activación de PPAR $\gamma$  tiene un papel antiaterosclerótico. Sin embargo, la activación de PPAR $\gamma$  en macrófagos también disminuye la secreción de la enzima metaloproteasa 9<sup>62</sup>. Esta enzima está implicada en la lisis de la placa ateromatosa al degradar proteínas de la matriz extracelular. Su disminución podría asociarse al incremento en la formación de trombos<sup>70</sup>.

Los fibratos, ligandos para el receptor PPAR $\alpha$ , también parecen inhibir la formación de lesiones ateroscleróticas, así como la reacción inflamatoria asociada a estos procesos<sup>71</sup>. El PPAR $\alpha$  se expresa en células de músculo liso<sup>68</sup>. Se ha propuesto que en estas células sería la activación del PPAR $\alpha$ , no la del PPAR $\gamma$ , la que inhibiría la producción de IL-6, uno de los marcadores de la activación de células de músculo liso<sup>72</sup>. Parte de los efectos antiinflamatorios de los fibratos podría producirse a través de la inhibición de prostaglandinas y de la expresión de COX-2 vía represión de la señal NF-kB<sup>66</sup>.

La relevancia fisiológica de todos estos procesos no está establecida. Se desconoce el equilibrio existente entre las acciones pro y antiinflamatorias en la pared vascular. Este equilibrio también dependería de los efectos de las TZD y los fibratos en otros tejidos (grasa, hígado, etc.). Si el efecto de las TZD y los fibratos en estos tejidos disminuye los valores de LDLox que acceden a la pared arterial, es probable que el efecto neto de las TZD y los fibratos sea beneficioso en relación con el proceso aterosclerótico. Por todo ello, son necesarios estudios *in vivo* que definan cuál es el papel de estos receptores en la formación de la lesión aterosclerótica.

### Papel de las TZD en la hipertensión

Existen datos que indican que las TZD podrían modular la función y estructura de la pared vascular independientemente de su efecto sensibilizador a la insulina<sup>73</sup>. Se ha observado que las TZD producen una disminución en la presión arterial en pacientes hipertensos con o sin resistencia insulínica. El efecto antihipertensivo de las TZD podría producirse a diversos niveles.

Las TZD podrían inhibir la proliferación, hipertrofia y migración de células musculares lisas inducidas por factores de crecimiento<sup>74</sup>. Las TZD podrían inducir vasodilatación por

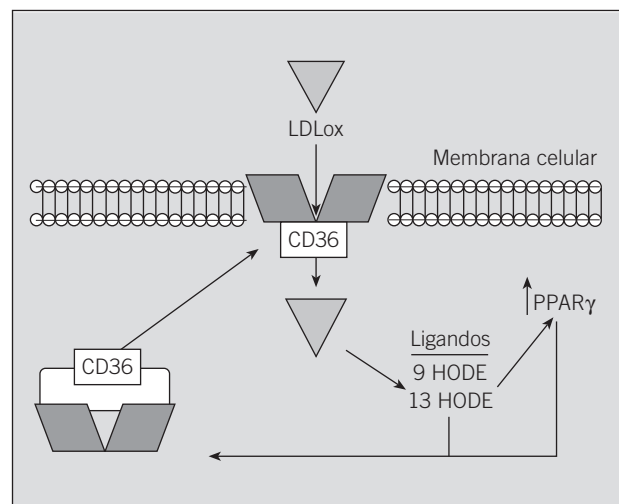


Fig. 4. Sistema PPAR $\gamma$ , LDLox (forma oxidada de LDL) y receptor CD36. Cuando los monocitos se ponen en contacto con LDLox, se produce un aumento en la expresión y activación de PPAR $\gamma$  que, a su vez, induce la transcripción del receptor CD36. El receptor CD36 facilita la entrada de LDLox en las células, estableciéndose un ciclo de retroalimentación en el que finalmente LDLox induce la expresión de PPAR $\gamma$ .

bloqueo de la movilización de calcio intracelular y por inhibición de captación de calcio extracelular vía canales L<sup>3</sup>. Es posible que las TZD interfirieran con los sistemas catecolaminérgico y renina-angiotensina, aumentando la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>3</sup>. Las TZD podrían inhibir la secreción de endotelina, un péptido vasoconstrictor derivado del endotelio o tener un efecto inhibitorio de la actividad de las MAP-quinasas<sup>75</sup>. La endotelina es importante para el crecimiento de células musculares lisas vasculares y su migración en respuesta a la estimulación con factores de crecimiento dependientes de tirosinquinasa<sup>76</sup>.

La importancia del receptor PPAR $\gamma$  en la hipertensión, así como en el control de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, se ha confirmado recientemente en pacientes con mutaciones (P467L y V290M) en el dominio de unión del ligando del receptor PPAR $\gamma$ <sup>77</sup>. Estas mutaciones determinan alteraciones en la capacidad transcripcional asociada a la alteración en la unión del ligando. Los pacientes heterocigotos para estas dos mutaciones presentan resistencia a la insulina, diabetes e hipertensión a una edad muy temprana.

### PPAR $\gamma$ y el síndrome de ovario poliquístico

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es una de las alteraciones endocrinas más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva<sup>78</sup>. Este síndrome se caracteriza por presentar anovulación e hiperandrogenismo crónico<sup>79,80</sup>.

El SOPQ típicamente se asocia a resistencia a la acción de la insulina, de modo que las mujeres que presentan este síndrome son propensas a desarrollar diabetes mellitus tipo 2<sup>81</sup>. Recientes estudios proponen que existe una relación entre el PPAR $\gamma$  y el SOPQ. Pacientes con SOPQ con insulinoresistencia tratadas con TZD mejoran la sensibilidad a la insulina, al tiempo que recuperan la capacidad de ovulación<sup>81,82</sup>.

### Toxicidad de las TZD

Las TZD constituyen una opción terapéutica para reducir la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2<sup>83,84</sup>. Ofrecen otras ventajas además de su acción sensibilizadora a la in-

sulina como no presentar interacciones con otros fármacos o tener propiedades antioxidantes. Sin embargo, se ha observado cierta toxicidad hepática probablemente de carácter idiosincrático<sup>85</sup>. Por ello, en pacientes tratados con TZD, es necesario realizar una vigilancia de la función hepática<sup>86,87</sup>.

## Conclusiones

Los miembros de la familia PPAR son factores de transcripción que controlan genes relacionados con el metabolismo lipídico. La isoforma PPAR $\gamma$  es un factor clave en adipogénesis y metabolismo de ácidos grasos. La identificación de las TZD como ligandos ha proporcionado una herramienta clave para estudiar el papel de este receptor, no sólo en el control de la homeostasis glucídica, sino en la identificación del PPAR $\gamma$  como un mediador importante en el control del ciclo celular y en el desarrollo de algunas formas de cáncer, inflamación y aterosclerosis. Todo ello abre una época de «indudable excitación científica», pero también de cautela en cuanto a sus indicaciones médicas. Por ello, es necesaria más investigación básica para identificar y caracterizar la biología de este receptor, así como estudios controlados que valoren la relación entre utilidad y seguridad en cada una de estas indicaciones terapéuticas.

## Agradecimiento

Deseamos expresar nuestra gratitud a la Dra. Jiménez Liñán y a la Dra. Obregón Perea por su colaboración en la elaboración de este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-12956.
- Rocchi S, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: a versatile metabolic regulator. *Ann Med* 1999; 31: 342-351.
- Komers R, Vrana A. Thiazolidinediones-tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol Res* 1998; 47: 215-225.
- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16: 179-192.
- Gelman L, Fruchart JC, Auwerx J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 932-943.
- Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43: 527-550.
- Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 151-159.
- Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB et al. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med* 1998; 4: 1046-1052.
- Tabak HF, Braakman I, Distel B. Peroxisomes: simple in function but complex in maintenance. *Trends Cell Biol* 1999; 9: 447-453.
- Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.
- Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature (Lond)* 1990; 347: 645-650.
- 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: 354-366.
- Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Chen J, Evans RM et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev* 1996; 10: 974-984.
- Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotopes for a multitude of functions. *Curr Opin Biotechnol* 1999; 10: 564-570.
- Staels B, Schoonjans K, Fruchart JC, Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). *Biochimie* 1997; 79: 95-99.
- Schmidt A, Vogel RL, Witherup KM, Rutledge SJ, Pitzenberger SM, Adam M et al. Identification of fatty acid methyl ester as naturally occurring transcriptional regulators of the members of the peroxisome proliferator-activated receptor family. *Lipids* 1996; 31: 1115-1124.
- Berger J, Leibowitz MD, Doebber TW, Elbrecht A, Zhang B, Zhou G et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 1999; 274: 6718-6725.
- Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4312-4317.
- Berger J, Biswas C, Hayes N, Ventre J, Wu M, Doebber TW. An antidiabetic thiazolidinedione potentiates insulin stimulation of glycogen synthase in rat adipose tissues. *Endocrinology* 1996; 137: 1984-1990.
- Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature (Lond)* 1992; 358: 771-774.
- Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159-166.
- Greene ME, Blumberg B, McBride OW, Yi HF, Kronquist K, Kwan K et al. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr* 1995; 4: 281-299.
- Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, Hayes N, Leibowitz M, Moller DE et al. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 431-437.
- Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7921-7925.
- Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8: 1224-1234.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-1156.
- Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. PPAR gamma3 mRNA: a distinct PPAR-gamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 1998; 438: 55-60.
- Vidal-Puig A, Jimenez-Linan M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B et al. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest* 1996; 97: 2553-2561.
- 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 glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 99: 2416-2422.
- 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 (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20230-20235.
- Hu E, Kim JB, Sarraf P, Spiegelman BM. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPARgamma. *Science* 1996; 274: 2100-2103.
- Zhang B, Berger J, Zhou G, Elbrecht A, Biswas S, White-Carrington S et al. Insulin- and mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation and activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1996; 271: 31771-31774.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; 92: 829-839.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-688.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-287.
- Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813-819.
- Berger J, Bailey P, Biswas C, Cullinan CA, Doebber TW, Hayes NS et al. Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma: binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. *Endocrinology* 1996; 137: 4189-4195.
- 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 gamma. *Cell* 1995; 83: 803-812.
- Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4318-4323.
- Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-514.

41. Ibrahim A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P et al. Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 1070-1076.
42. 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: 5128-5132.
43. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3410-3419.
44. Gimble JM, Pighetti GM, Lerner MR, Wu X, Lightfoot SA, Brackett DJ et al. Expression of peroxisome proliferator activated receptor mRNA in normal and tumorigenic rodent mammary glands. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 813-817.
45. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999; 4: 611-617.
46. Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat preputial sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 226-232.
47. Tomlinson IP, Bodmer WF. Failure of programmed cell death and differentiation as causes of tumors: some simple mathematical models. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11130-11134.
48. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-389.
49. Altiock S, Xu M, Spiegelman BM. PPARgamma induces cell cycle withdrawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2A. *Genes Dev* 1997; 11: 1987-1998.
50. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell* 1998; 1: 465-470.
51. Tontonoz P, Singer S, Forman BM, Sarraf P, Fletcher JA, Fletcher CD et al. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 237-241.
52. Elstner E, Muller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H et al. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8806-8811.
53. Kubota T, Koshizuka K, Williamson EA, Asou H, Said JW, Holden S et al. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998; 58: 3344-3352.
54. Sáez E, Tontonoz P, Nelson MC, Álvarez JG, Ming UT, Baird SM et al. Activators of the nuclear receptor PPARgamma enhance colon polyp formation. *Nat Med* 1998; 4: 1058-1061.
55. Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K et al. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nat Med* 1998; 4: 1053-1057.
56. Sarraf P, Mueller E, Smith WM, Wright HM, Kum JB, Aaltonen LA et al. Loss-of-function mutations in PPAR gamma associated with human colon cancer. *Mol Cell* 1999; 3: 799-804.
57. Ima K, Yoshizumi M, Ako J, Eto M, Kim S, Hashimoto M et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 353-356.
58. Inoue I, Shino K, Noji S, Awata T, Katayama S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) in primary cultures of human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 370-374.
59. Nagy L, Tontonoz P, Álvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR-gamma. *Cell* 1998; 93: 229-240.
60. Tontonoz P, Nagy L, Álvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241-252.
61. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998; 273: 25573-25580.
62. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR gamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol* 1998; 153: 17-23.
63. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7614-7619.
64. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature (Lond)* 1993; 362: 801-809.
65. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
66. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature (Lond)* 1998; 391: 79-82.
67. Colville-Nash PR, Qureshi SS, Willis D, Willoughby DA. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J Immunol* 1998; 161: 978-984.
68. Hattori Y, Hattori S, Kasai K. Troglitazone upregulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 33: 943-948.
69. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature (Lond)* 1998; 391: 82-86.
70. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1859-1867.
71. Willson TM, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr Opin Chem Biol* 1997; 1: 235-241.
72. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebreton M, Torra IP et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature (Lond)* 1998; 393: 790-793.
73. Itoh H, Doi K, Tanaka T, Fukunaga Y, Hosoda K, Inoue G et al. Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 558-560.
74. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999; 99: 3125-3131.
75. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res* 1999; 85: 394-402.
76. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol* 1999; 84: 15J-20J.
77. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature (Lond)* 1999; 402: 880-883.
78. Mitwally MF, Kucuk NK, Yalcinkaya TM. High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 2700-2703.
79. Vidal-Puig A, Munoz-Torres M, Jodar-Gimeno E, Garcia-Calvente C, Lardelli P, Ruiz-Requena ME et al. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome: relationship to clinical and hormonal factors. *Clin Investig* 1994; 72: 853-857.
80. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF III, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 217-256.
81. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 341-359.
82. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3110-3116.
83. Matsuda J, Hosoda K, Itoh H, Son C, Doi K, Hanaoka I et al. Increased adipose expression of the uncoupling protein-3 gene by thiazolidinediones in Wistar fatty rats and in cultured adipocytes. *Diabetes* 1998; 47: 1809-1814.
84. Murakami K, Tobe K, Ide T, Mochizuki T, Ohashi M, Akanuma Y et al. A novel insulin sensitizer acts as a ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 1841-1847.
85. Vella A, De Groen PC, Dinneen SF. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1080.
86. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-917.
87. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129: 36-38.