¿Actúan las estatinas a través de los PPARα?

J.C. Laguna

Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, o estatinas, y los derivados del ácido fíbrico (fibratos) son las dos familias de fármacos más ampliamente utilizadas en el tratamiento de las dislipemias. Tanto las estatinas como los fibratos producen efectos beneficiosos superiores a los esperables a partir de la modificación de las concentraciones de lípidos plasmáticos inducida por el tratamiento. Estos efectos, denominados de forma genérica como efectos pleiotrópicos, son de naturaleza mayoritariamente antiinflamatoria y, muchos de ellos, comunes a fibratos y estatinas. En la presente revisión se discute la posible convergencia en las vías moleculares de producción de los efectos pleiotrópicos de los fibratos y las estatinas, a través de la modulación de la actividad transcripcional de PPARα y NF-κB.

Palabras clave:
Estatinas. PPAR. NF-κB. Efectos pleieotrópicos.

DO STATINS ACT THROUGH PPARα?

Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, or statins, and fibric acid derivatives, or fibrates, are the two most widely used drug families in the treatment of dyslipidemias. Both statins and fibrates produce beneficial effects that go beyond those that could be expected on the basis of the modification of plasma lipid concentrations produced by the treatment. These effects, known generically as pleiotropic effects, are mainly anti-inflammatory and many of them are common to fibrates and statins. The present review discusses the possible convergence in the molecular pathways producing the pleiotropic effects of fibrates and statins through modulation of the transcriptional activity of PPARα and nuclear factor-κβ.

Key words:
Statins. PPAR. NF-κB. Pleieotropic effects.

Correspondencia: Dr. J.C. Laguna.
Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.
Avda. Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: jclagunae@ub.edu

Introducción

El conjunto de beneficios clínicos observados tras el tratamiento con estatinas parece ser mayor de lo que cabe esperar debido a los cambios que introducen en el perfil lipídico, lo que sugiere que las estatinas pueden producir efectos independientes de su efecto hipolipemiante, los efectos pleiotrópicos, que contribuirían a la acción antiaterogénica de este grupo de fármacos[1]. Entre estos efectos pleiotrópicos se incluyen la mejora de la función endotelial, la estabilización de las placas ateromatosas y la actividad antiinflamatoria, antioxidante y antitrombogénica. Algunos de estos efectos pleiotrópicos sobrepasan el ámbito cardiovascular y hay indicios de la posible utilidad terapéutica de las estatinas como inmunomoduladores o neuroprotectores, así como en el control de la osteoporosis. Muchos de estos efectos serán tratados de forma detallada en los diversos capítulos de la presente monografía de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, por lo que no profundizaremos más en su descripción. El objetivo de la presente revisión es describir el estado actual del conocimiento sobre los mecanismos moleculares implicados en la producción de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, haciendo especial hincapié en la posible convergencia entre las vías de señalización intracelular de las estatinas y los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR).

Proteínas isopreniladas y efectos pleiotrópicos de las estatinas

Se sabe que el intenso efecto hipolipemiante de las estatinas se debe al hecho de que estos fármacos actúan como inhibidores competitivos y reversibles

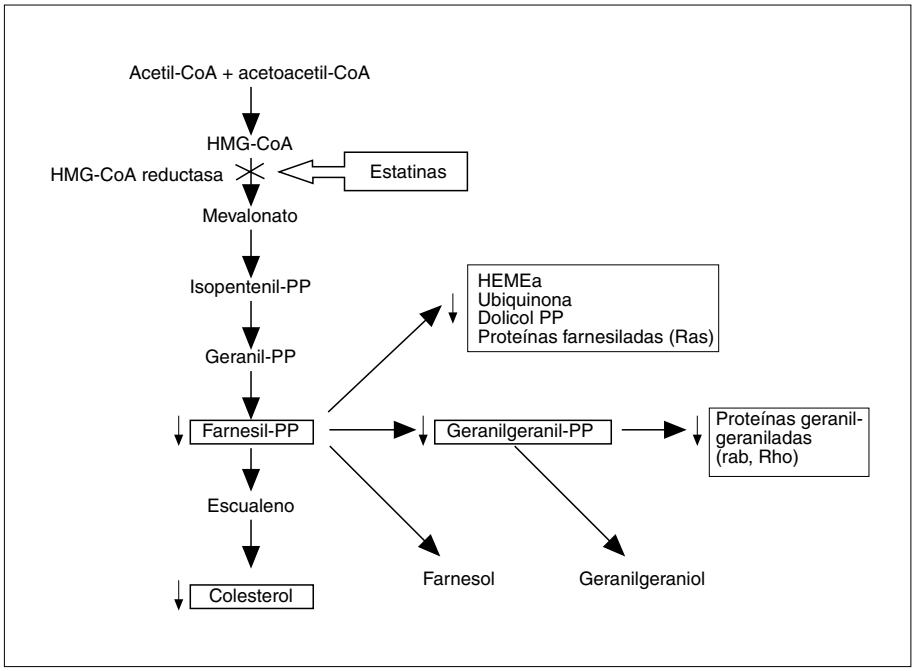

Figura 1. Efecto de las estatinas sobre la vía de síntesis del colesterol y la producción de derivados isoprenoides.

de la etapa limitante de la síntesis de colesterol, la catalizada por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa o HMG-CoA reductasa[2]. De hecho, el resultado directo de la inhibición de la HMG-CoA reductasa por las estatinas es una drástica reducción de las concentraciones intracelulares del producto de la reacción, el ácido L-mevalónico y, con ello, una intensa disminución en la producción de toda una serie de intermediarios metabólicos de tipo isoprenoide, como el farnesilpirofosfato (FPP) y el geranilgeranilpirofosfato (GGPP) (fig. 1). Estos intermediarios isoprenoides son una pieza clave en los procesos de modificación postraduccional de diversas familias de proteínas, entre las que podemos destacar la subunidad γ de las proteínas G heterotriméricas asociadas a receptores metabotrópicos, la Hemo a, las lamininas nucleares y la familia de las proteínas de unión a GTP pequeñas, entre las que se incluyen las proteínas Ras y similares, como Rho, Rab, Rac, Ral o Rap[3]. La isoprenilación de proteínas asociadas a la membrana celular determina la formación de uniones covalentes, la localización subcelular y el tráfico intracelular de estas proteínas. Numerosas evidencias experimentales sugieren que la mayoría de los efectos pleiotrópicos de las estatinas son consecuencia de la inhibición de la síntesis de intermediarios isoprenilados que derivan de la vía de síntesis del colesterol[4]. En particular, la inhibición de las GTPasas Rho y Ras, cuya correcta localización en la membrana y su función dependen de su isoprenilación, puede ser uno de los mecanismos que median en los efectos directos de las estatinas sobre la pared vascular. Por ejemplo, en las células endoteliales, la translocación de Ras desde el citoplasma a la membrana plasmática depende de un proceso de farnesilación, mientras que la translocación de Rho depende de geranilgeranilación.

En concreto, la inhibición de la geranilgeranilación de Rho y de la actvidad de la Rho-cinasa es uno de los mecanismos más directamente implicados en la manifestación de los efectos pleiotrópicos de las estatinas. Cada uno de los miembros integrantes de la familia de proteínas Rho (RhoA, Rac y Cdc4) desempeña una función específica en el mantenimiento de la forma, la movilidad y la actividad secretora y proliferativa de las células, afectando de una forma muy intensa a la organización del citosqueleto de la actina celular. Los cambios en la estructura tridimensional del citosqueleto celular inducidos por la actividad Rho afectan a la localización intracelular de proteínas que participan en el transporte intracelular de sustratos, el tráfico transmembrana, la estabilidad del ARNm e, incluso, la transcripción génica. Por ello, la inhibición de la geranilgeranilación de Rho por la estatinas es uno de los mecanismos clave, no sólo en la aparición de los efectos pleiotrópicos vasculares de las estatinas [5,6], sino también en los leucocitos[7] y el tejido óseo[8].

PPAR y efectos pleiotrópicos de los fibratos

En estudios de intervención, como el Helsinki Heart Study (HHS)[9] y el recientemente finalizado Veterans Affairs Cooperative Studies Program-High Density Lipoprotein Colesterol Intervention Trial (VA-HIT)[9], se ha demostrado que la utilización terapéutica de fibratos (gemfibrozilo) puede reducir la mortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria. Igualmente, en estudios como el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Prevention Study (BECAIT)[10] se indica que los fibratos (bezafibrato) pueden reducir la progresión de la placa de ateroma. De forma similar a lo ocurrido con las estatinas, el análisis de los resultados del estudio VA-HIT indica que la reducción observada en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con gemfibrozilo fue superior a la atribuible a los modestos cambios detectados en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)[11].

Hoy día conocemos que la gran mayoría de los efectos derivados de la administración de fibratos se debe a que estos fármacos se comportan como activadores de los PPAR. Los PPAR son factores de transcripción activados por ligando que pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares. Se han identificado tres isoformas, codificadas por genes independientes, PPARα, β y γ, que comparten su organización estructural y funcional con otros receptores nucleares. Los PPAR se unen al ADN formando heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR). El heterodímero se une a secuencias específicas situadas en la región promotora de sus genes diana que se denominan elementos de respuesta a los proliferadores peroxisómicos (peroxisome proliferator response elements [PPRE]), regulando así la transcripción de sus genes diana (fig. 2). El patrón de expresión tisular y las funciones fisiológicas de las tres isoformas de PPAR son distintas. En el caso que nos interesa, el receptor farmacológico de los fibratos hipolipemiantes es el PPARα. Esta isoforma actúa sobre el metabolismo lipídico y se expresa mayoritariamente en tejidos en los que las tasas de catabolismo de ácidos grasos son elevadas, principalmente en el hígado y, en menor extensión, en el corazón, el riñón, el músculo esquelético y el intestino; en ratas también abunda en el tejido adiposo marrón. Asimismo, se ha detectado la presencia de PPAR-α en células endoteliales y musculares lisas de la pared vascular, así como en la placa de ateroma. La activación de PPARα por los fibratos no sólo altera el metabolismo lipídico, sino que promueve una serie de mecanismos antiinflamatorios implicados en la aparición de los efectos pleiotrópicos de los fibratos[12-14].

En la tabla 1 se indican algunos de los efectos pleiotrópicos de los fibratos. Como se puede apreciar, hay una estrecha coincidencia entre muchos de los efectos pleiotrópicos atribuidos a las estatinas y a los fibratos, lo que ha suscitado la sospecha de que podría haber una convergencia en las vías moleculares de transducción de la señal de ambos grupos farmacológicos y ha estimulado diversas líneas de investigación en este sentido.

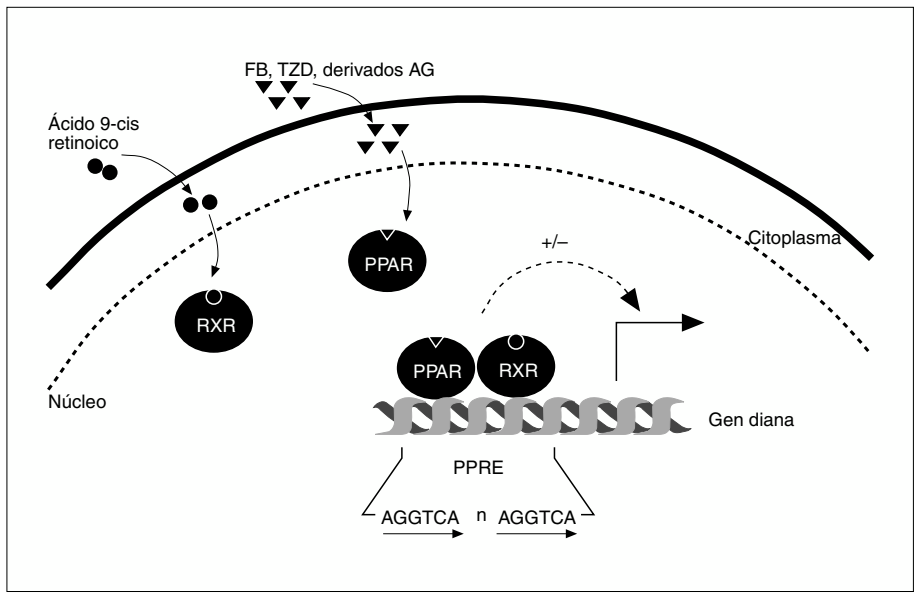

Figura 2. Transactivación de PPAR por ligandos.

Tabla 1. Coincidencia en los efectos pleiotrópicos de los fibratos y las estatinas

Efecto	Tratamiento (autor y referencia bibliográfica)	
	Fibratos	Estatinas
↓ en la expresión de endotelina	Iglarz et al[15]	Hernández-Perera et al[6]
↓ en la expresión de proteínas de adhesión	Marx et al[16]	Weber et al[17]
↓ en la expresión de citocinas proinflamatorias	Staels et al[18]	Rezaie-Majd et al[19]
↓ [plasma] de marcadores de inflamación (IL-6, PCR, TNF-α)	Staels et al[18], Madej et al[20]	Ridker et al[21]

IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

Encuentros y desencuentros moleculares entre fibratos y estatinas

Los fibratos no parecen inhibir la HMG-CoA reductasa e incluso, en concentraciones suprafarmacológicas, estimulan la actividad SREBP-2 y la expresión de los genes controlados por este factor de transcripción, entre ellos, el gen que codifica para la HMG-CoA reductasa[22]. Por tanto, es poco probable que los efectos pleiotrópicos de los fibratos se deban a una inhibición de los fenómenos de isoprenilación similares a los producidos por las estatinas.

Por el contrario, Inoue et al[23] han mostrado que diversos inhibidores de la HMG-CoA reductasa inducen la expresión de PPARα y PPARγ en células endoteliales. Además, la atorvastatina es capaz de activar PPARγ en monocitos humanos[24]. Mediante análisis *in vitro* de interacción ligando-receptor (CARLA) se ha podido demostrar que, aunque las estatinas no son ligandos de PPARα o PPARγ, son capaces de inducir la actividad transcripcional de estos receptores y, además, incrementar sinérgicamente la activación transcripcional del PPARα inducida por bezafibrato[25]. Estudios en cultivo celular indican que las estatinas pueden reducir el estado de fosforilación del PPARα y, de esta forma, incrementar su activación transcripcional. Esta disminución de la actividad de fosforilación de PPARα se debe a la inactivación de proteínas Rho, que controlan la actividad de las MAP-cinasas[26], por las estatinas. Estos mismos autores demuestran que las estatinas son capaces de inducir la expresión de apoA-I a través de la activación de PPARα, lo que podría explicar el incremento de las concentracones de cHDL observado tras el tratamiento con estatinas. De igual forma, diversos autores han indicado un aumento producido por estatinas en la expresión de genes controlados por PPAR[27]. Todos estos resultados se han generado a partir de experimentos realizados *in vitro* o *ex vivo*, lo que puede suscitar dudas acerca de su reproducibilidad en modelos experimentales *in vivo*. Sin embargo, recientemente se han publicado estudios que indican que la atorvastatina incrementa la expresión y la actividad de PPARα en diversos modelos experimentales de síndrome metabólico en la rata[28,29].

Parece, pues, evidente que los fibratos y las estatinas comparten, aunque por mecanismos moleculares diferentes, la capacidad de activar PPARα y, en consecuencia, modificar la expresión génica de los genes controlados y producir efectos pleiotrópicos comunes. Este hecho amplifica enormemente la actividad antiinflamatoria de las estatinas y es un factor determinante en su capacidad de inhibir el factor de transcripción proinflamatorio NF-κB. NF-κB está constituido por una familia de proteínas (cRel, p65, Rel B, p52 y p50) capaces de formar heterodímeros que controlan la expresión de numerosos genes implicados en procesos inflamatorios e inmunitarios, como citocinas, enzimas (COX-2, metaloproteinasas, etc.) y moléculas de adhesión, entre otros[30].

Desde hace años ya se conocía la capacidad de inhibir la actividad NF-κB de las estatinas, a través de la inhibición de la farnesilación de Ras, proteína implicada en el proceso de activación de NF-κB[31]. La activación de PPARα por las estatinas potenciaría este efecto a través de dos mecanismos mediados por PPARα[12,32] (fig. 3):

– El incremento de la expresión del gen que codifica la proteína IκB[33], gen cuyo promotor presenta un típico elemento de respuesta a PPAR o PPRE. IκB es una proteína que actúa inhibiendo la actividad transcripcional de NF-κB.

– La transrepresión de NF-κB[25,34], probablemente a través de interacciones proteína-proteína entre p65 y PPARα, que dan lugar a la formación de heterodímeros entre ambas proteínas desprovistos de actividad transcripcional. De hecho, la inhibición puede ser bidireccional, según las cantidades relativas de cada uno de los receptores, la presencia de coactivadores, etc.[35,36]. Así, en sentido inverso, la presencia de estatinas puede potenciar la activación de PPAR por ligandos exógenos o endógenos,

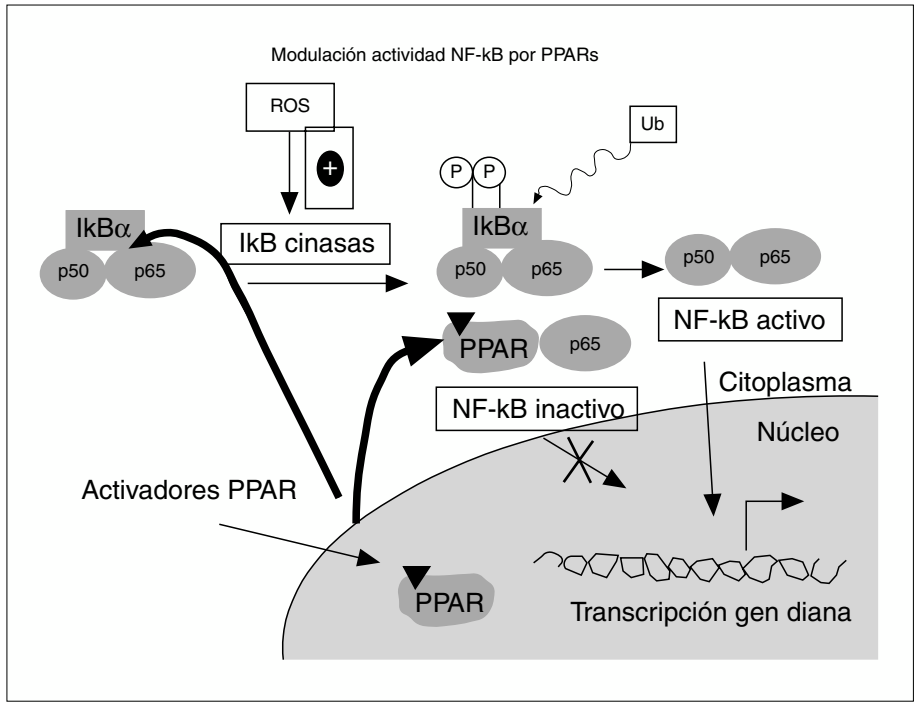

Figura 3. Mecanismos de inhibición de la actividad transcripcional de los NF-κB por la activación de PPAR.

al reducir de forma efectiva la presencia en la célula de la forma transcripcionalmente activa de NF-κB[25,36] y, por tanto, la transrepresión de PPAR.

En conclusión, la respuesta a la pregunta que encabeza esta revisión es positiva, ya que parece evidente que hay una marcada interrelación entre los mecanismos de acción moleculares de las estatinas y los fibratos, entrecruzados en la modulación de la actividad de dos factores de transcripción determinantes en la aparición de los efectos pleiotrópicos de ambos fármacos, PPARα y NF-κB. Queda por determinar, como tantas veces, si los datos disponibles, obtenidos en modelos experimentales, son extrapolables a las condiciones presentes en el tratamiento humano.

Bibliografía

1. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89-118.
2. Sánchez RM, Laguna JC. Nuevos mecanismos moleculares de la atorvastatina. Clin Invest Arterioscl. 2003;1 Supl 2:3-14.
3. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTP-ases and signaling networks. Genes Dev. 1997;11:2295-322.
4. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest. 2002;110:285-8.
5. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranyl-geranylation and Rho proteins. Circ Res. 1998;83:490-500.
6. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPasas in the transcriptional inhibition of preendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. Circ Res. 2000;87:616-22.
7. Singh R, Wang B, Shirvaikar A, Khan S, Kamat S, Scehlling JR, et al. The IL-1 receptor and Rho directly associate to drive cell activation in inflammation. J Clin Invest. 1999;103:1561-70.
8. Mundy G, Garret R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science. 1999;286:1946-49.
9. Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Circulation. 2001;103:2828-33.
10. 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.
11. Rubins HB, Robins SJ. Conclusions from the VA-HIT study. Am J Cardiol. 2000;86:543-4.
12. Laguna JC. PPAR e inflamación. En: Ascaso JF, editor. Lípidos, arteriosclerosis y factores de riesgo no convencionales. Madrid: Drug Farma; 2004. p. 149-61.
13. Van Raalte DH, Li M, Pritchard H, Wasan KM. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)α: a pharmacological target with a promising future. Pharm Res. 2004;21:1531-8.
14. Després J-P, Lemieux, I, Robins SJ. Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. Drugs. 2004;64:2177-98.
15. Iglarz M, Touyz V, Wichterle D, Lavoie MF, Diep QF, Schiffrin EL. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodelling in endothelin-dependent hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:45-51.
16. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. Circulation. 1999;99: 3125-31.
17. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion

of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 1997; 30:1212-7.
18. 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 PPARα but not by PPARγ activators. Nature. 1998;393:790-3.
19. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Muller RM, Husslein P, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2002;22:1194-9.
20. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. Int J Clin Pharmacol Ther. 1998;36:345-9.
21. Ridker PM, Rifai N, Cleafield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med. 2001;344:1959-65.
22. Roglans N, Peris C, Verd JC, Adzet T, Alegret M, Vázquez M, et al. Increase in hepatic expression of SREBP-2 by gemfibrozil administration to rats. Biochem Pharmacol. 2001;62:803-9.
23. Inoue SG, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, Nakajima SH, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect. reduction of mRNA levels of interleukin-1β, interleukin-6, cicloxygenase-2 and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in primary endothelial cells. Life Sci. 2000;67:863-76.
24. Grip S, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPARγ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. Inflamm Res. 2002;51:58.
25. Inoue I, Itoh F, Aoyagi S, Tazawa S, Kusama H, Akahane M, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPARα/RXRα and decrease the transactivation of NF-κB Biochem Biophys Res Commun 2002;290:131-9.
26. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARα and induces HDL apoA-I. J Clin Invest. 2001;107:1423-32.
27. Landrier JF, Thomas C, Grober J, Duez H, Percevault F, Souidi M, et al. Statin induction of liver fatty acid-binding protein (L-FABP) gene expression is peroxisome proliferator-activated receptorα-dependent. J Biol Chem. 2004;279:45512-8.
28. Roglans N, Sanguino E, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, et al. Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor α expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302:1-8.
29. Sanguino E, Roglans N, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC. Atorvastatin reverses age-related reduction of rat hepatic PPARα and HNF-4. Br J Pharmacol. 2005. En prensa.
30. Bowie A, O'Neill LAJ. Oxidative stress and nuclear factor-κB activation. A reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. Biochem Pharmacol. 2000; 59:13-23.
31. Ortego M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Tunon J, Díaz C, Hernández G, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. Atherosclerosis. 1999;147:253-61.
32. Cabrero A, Laguna JC, Vázquez M. Peroxisome proliferator-activator receptors and the control of inflammation. Cur Drug Targets Inflamm Allergy. 2002;1:243-8.
33. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of IkBα expression as a mechanism contributing to the antiinflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor α activators. J Biol Chem. 2000; 275:36703-7.
34. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, González 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.
35. Cabrero A, Alegret M, Sánchez RM, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Increased reactive oxygen species production down-regulates peroxisome proliferator-activated α pathway in C2C12 skeletal muscle cells. J Biol Chem. 2002; 277:10100-7.
36. Planavila A, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Atorvastatin improves peroxisome proliferator-activated receptor signaling in cardiac hypertrophy by preventing nuclear factor-κB activation. Biochim Biophys Acta. 2005;1687:76-83.