

## PPARs, síndrome metabólico y enfermedad cardíaca

Karla Carvajal\*, María de la Luz Hernández-Esquivel\*, Rafael Moreno-Sánchez\*

### Resumen

Los receptores nucleares PPARs (Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales) son factores de transcripción que se activan por la unión de ligandos específicos (naturales o sintéticos) y regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, formando así una conexión directa entre las señales extracelulares y la expresión de genes. Existen tres subtipos de PPARs, los PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ , cuya expresión es tejido-específica. La activación farmacológica de estos receptores con ligandos específicos ha permitido evidenciar su papel en la fisiología celular. Actualmente se utilizan en la clínica dos tipos de activadores, los fibratos específicos para los PPAR $\alpha$  con efecto hipolipemiante, y las tiazolidinedionas o glitazonas, agonistas PPAR $\gamma$  con acción hipoglucemiante, cuyos principales efectos radican en la activación de la oxidación y movilización de lípidos, y en la sensibilización de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Además de su efecto benéfico sobre la homeostasis lipídica y de la glucosa, la activación de los PPARs confiere protección al miocardio en el desarrollo de enfermedades y participa en la modulación de la respuesta inflamatoria. Recientemente se han desarrollado agonistas específicos para los receptores PPAR $\beta/\delta$  y agonistas híbridos para PPARs  $\alpha$  y  $\gamma$ ; su aplicación preliminar en la clínica es prometedora para el tratamiento del síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardíaca.

### Summary

#### PPARs, METABOLIC SYNDROME AND CARDIAC DISEASES

The nuclear receptor PPARs (peroxisomal proliferators-activated receptors) are transcription factors activated by natural and synthetic ligands. Three different isoforms of PPARs have been described, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , and PPAR $\gamma$ . PPARs isoforms are tissue-dependent expressed and they regulate the gene expression of proteins involved in glucose and lipid metabolism. Selective pharmacological activation of these isoforms has revealed their role in cellular physiology. Nowadays, two kinds of PPARs agonists are currently used in the clinical practice, the fibrate hypolipidemic drugs, used in the treatment of dyslipidemia, are synthetic ligands for PPAR $\alpha$ , whereas thiazolidinediones or glitazones have PPAR $\gamma$  selectivity and are used as hypoglycemic agents. The main cellular effect of PPAR activation lies on fatty acid oxidation and mobilization (PPAR $\alpha$ ) as well as they act as insulin sensitizers on peripheral tissues (PPAR $\gamma$ ). In addition to these beneficial effects of PPARs, it has also been demonstrated that PPARs activation can prevent cardiac dysfunction in diabetic patients as well as the anti-inflammatory processes developed in many diseases. Recent development of PPAR $\beta/\delta$  and hybrid PPARs  $\alpha$  and  $\gamma$  agonists, and their clinical trials are giving promising outcomes in the therapeutics of metabolic syndrome, diabetes and cardiac diseases.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 66-76).

**Palabras clave:** PPARs. Fibratos. Glitazonas. Síndrome metabólico. Resistencia a insulina. Metabolismo cardíaco.

**Key words:** PPARs. Fibrates. Glitazones. Metabolic syndrome. Insulin resistance. Cardiac metabolism.

www.medigraphic.com

\* Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dra. Karla Carvajal. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.). Tel: (52) 55 55732911, ext. 1517. Fax: (52) 55 55730926. E-mail: karla\_ca@yahoo.com

## Introducción

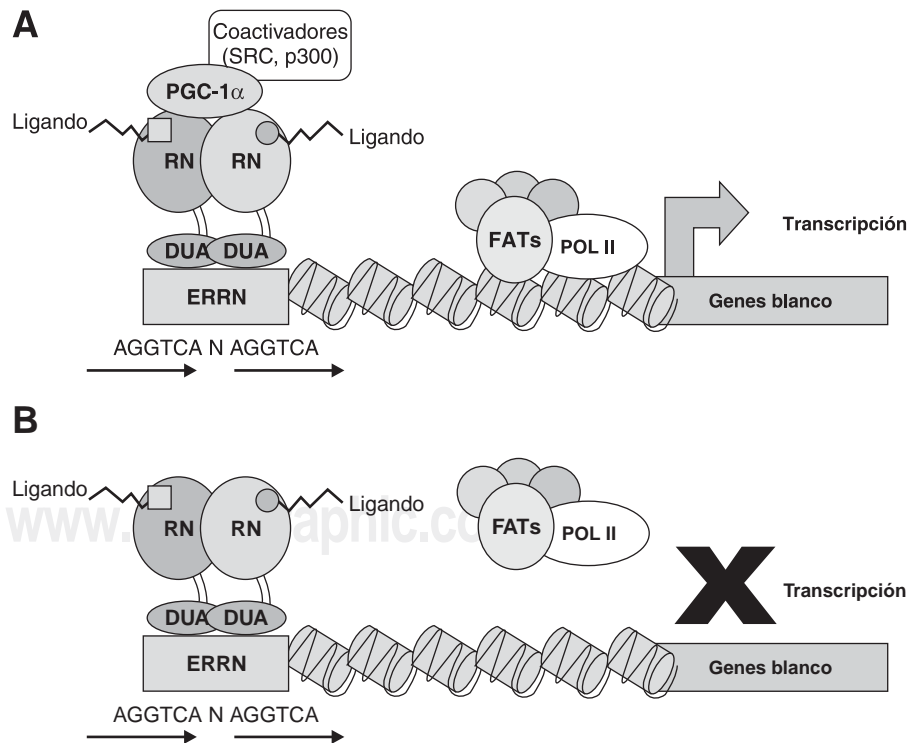
Los receptores nucleares PPARs (Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales) deben su nombre a que fueron originalmente descubiertos en 1990 por el grupo de Issemann como factores que estimulaban la generación de peroxisomas en hígado de roedores.<sup>1</sup> Ahora se sabe que los PPARs son factores de transcripción que son activados por la unión de ligandos específicos (naturales o sintéticos) provenientes del exterior de la célula y que regulan la transcripción de una multitud de genes no relacionados a los peroxisomas.

Los receptores nucleares PPARs forman un heterodímero con el receptor nuclear del ácido 9-cis retinoico (RXR). La formación de este heterodímero es esencial para muchas de las funciones reguladoras de los PPARs, el cual se une entonces a la región reguladora de varios genes para regular su transcripción. Este complejo activador (PPAR-RXR) se une al ADN y reconoce una secuencia específica de nucleótidos conocida como PPRE (PPAR response element - elemento de respuesta a PPAR), constituida por dos semi-dominios repetidos y separados por un solo nucleótido. Cuando al heterodímero se unen sus ligandos respectivos (por ejemplo, ácido graso insaturado de cadena larga al PPAR y ácido cis-

retinoico al RXR), se lleva a cabo un reclutamiento proteico activador y se inicia la transcripción del gen (*Fig. 1A*). El heterodímero puede también reprimir la transcripción de genes al unirse directamente a las regiones promotoras y ser activados por sus ligandos; en este caso interactúan directamente con represores proteicos de los genes blanco<sup>2</sup> (*Fig. 1B*). Está documentado un tercer mecanismo de regulación genética por PPARs, el cual funciona independiente de RXR pero dependiente de ligandos específicos, y consiste en la unión del complejo ligando-PPAR al promotor del gene que codifica para factor de necrosis tumoral- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), inhibiendo su transcripción.

Los receptores PPARs pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que comprenden los receptores de hormonas esteroides, los receptores de hormonas tiroideas, el receptor de vitamina D y los receptores de retinoides, conocidos como receptores huérfanos, ya que cuando fueron descubiertos no se conocían ligandos específicos para ellos.<sup>2</sup> Existen tres subtipos de PPAR, los PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\beta/\delta$ , los cuales son codificados por tres genes diferentes. Los PPAR $\gamma$  existen bajo dos isoformas proteicas PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2 (el cual tiene 28 aminoácidos más en la región N-terminal) y son el resul-

**Fig. 1.** Mecanismo de acción de los receptores nucleares a los cuales pertenecen los PPARs. Los receptores nucleares forman heterodímeros que son capaces de reconocer y unirse a una secuencia específica del ADN en la región promotora del gen, al ser activado por sus ligandos, el heterodímero puede unir ciertas proteínas que se conocen como co-activadores, lo que permite iniciar entonces el reclutamiento del complejo de transcripción en el ADN (**A**); los heterodímeros de PPARs-RXR pueden también actuar directamente sobre la región promotora del gen inhibiendo la transcripción (**B**). En la figura se muestra la secuencia de nucleótidos reconocida por los sitios de unión al ADN de los PPARs. RN, receptores nucleares, DUA, dominios de unión a ADN, ERRN, elementos de respuesta para receptores nucleares, FATS, Factores de transcripción, POLII, polimerasa II, PGC-1 $\alpha$ , co-activador de PPAR $\gamma$ -1 $\alpha$ . Modificado de Duval C et al, 2004.<sup>41</sup>



**Tabla I.** Principales funciones y activadores naturales y sintéticos de los PPAR.

	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta/\delta$	PPAR $\gamma$
Sitio de expresión	Hígado, músculo, riñón, corazón, macrófagos	Ubicuo	Tejido adiposo, colon, macrófagos
Funciones biológicas	— Oxidación de ácidos grasos (hígado) — Inflamación	— Oxidación de ácidos grasos (músculo) — Diferenciación celular (adipocitos, queratinocitos)	— Adipogénesis — Almacenamiento de lípidos — Inflamación
Ligandos naturales	— Ácidos grasos poliinsaturados — Leucotrieno B4 HETES, HODES	— Ácidos grasos saturados e insaturados — Prostaglandina PG12	— Ácidos grasos poliinsaturados — 15-dexosi- $\Delta$ -12PGJ2
Activadores	Fibratos AINES	Gw501516 L165041	Glitazonas AINES

AINES, anti-inflamatorios no esteroideos; HETES, ácido hidroxi-eicosatetraico; HODES, ácido hidroxi-octadecadienoico.

tado de la edición alternativa de un mismo gen.<sup>3</sup> Los receptores PPARs regulan principalmente el metabolismo de la glucosa, lípidos y de lipoproteínas, son activados por ligandos naturales derivados de los lípidos de la dieta, como los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados. Sin embargo, también son activados por ligandos sintéticos como los fibratos, las glitazonas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). No se han identificado con claridad cuáles son los ligandos fisiológicos de los PPARs, pero se sabe que pueden ser activados por ácidos grasos libres, eicosanoides y sus derivados como el ácido araquidónico, los derivados del ácido hidroxi-eicosatetraico (HETES), los derivados del ácido hidroxi-octadecadienoico (HODES), leucotrienos y prostaglandinas derivados de las vías de la lipoxigenasa y ciclo-oxigenasa.<sup>4</sup> La activación de los receptores PPARs por diversas clases de compuestos ha permitido evidenciar la implicación de estos receptores en la diferenciación celular (sobre todo la de los adipocitos) y en la homeostasis y el metabolismo de la glucosa, pero igualmente en el metabolismo de los mediadores lipídicos de la inflamación en donde se ha demostrado que su activación ejerce efectos anti-inflamatorios y anti-ateroscleróticos.

La expresión de los PPARs es de manera tejido-específica. Los PPAR $\alpha$  se expresan esencialmente en el hígado, corazón, riñón y glándula suprarrenal, los PPAR $\beta/\delta$  son ubicuos aunque su expresión es baja, excepto en el colon y en riñón, donde se expresa con mayor intensidad. La isoforma PPAR $\gamma$ 1 se expresa predominante en el tejido adiposo y el colon, sin embargo se expresa

también aunque en menor grado en otros tejidos como el riñón, el hígado, músculo e intestino. La forma PPAR $\gamma$ 2 se expresa sólo en el tejido adiposo y de forma mínima en el músculo. En el adipocito, PPAR $\gamma$  induce la diferenciación del adipocito.<sup>5</sup> La *Tabla I* resume las funciones biológicas, los ligandos naturales y sintéticos de los diferentes subtipos de receptores PPAR.

El papel clave de los receptores PPARs en el metabolismo lipídico y de la glucosa ha dado lugar a la utilización clínica de agentes farmacológicos que actúan como ligandos de los PPARs. Así, los fibratos que son ligandos de los receptores PPAR $\alpha$ , son utilizados como hipolipemiantes, y las glitazonas que son ligandos de los receptores PPAR $\gamma$  como antidiabéticos.<sup>6</sup> Las glitazonas o tiazolidinedionas (TZD) corrigen la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, sin tener un efecto sobre la secreción pancreática de insulina, por lo que se les ha reconocido como “sensibilizadores de insulina”. Actualmente se encuentran autorizadas para uso terapéutico en el tratamiento de la diabetes dos tipos de TZD, la rosiglitazona y la pioglitazona<sup>7</sup> (*Fig. 2A*). Los derivados del ácido fíbrico conocidos como fibratos, se han utilizado durante las últimas cuatro décadas como agentes hipolipemiantes ya que disminuyen significativamente los niveles de triacilglicerolés sanguíneos, incrementan la síntesis de lipoproteínas HDL, y disminuyen moderadamente los niveles del colesterol LDL. Los fibratos más utilizados son el bezafibrato, el gemfibrozil, el fenofibrato y recientemente el GW7647 (*Fig. 2B*). Además, los receptores PPARs son el sitio blanco de varias moléculas que se encuentran actual-

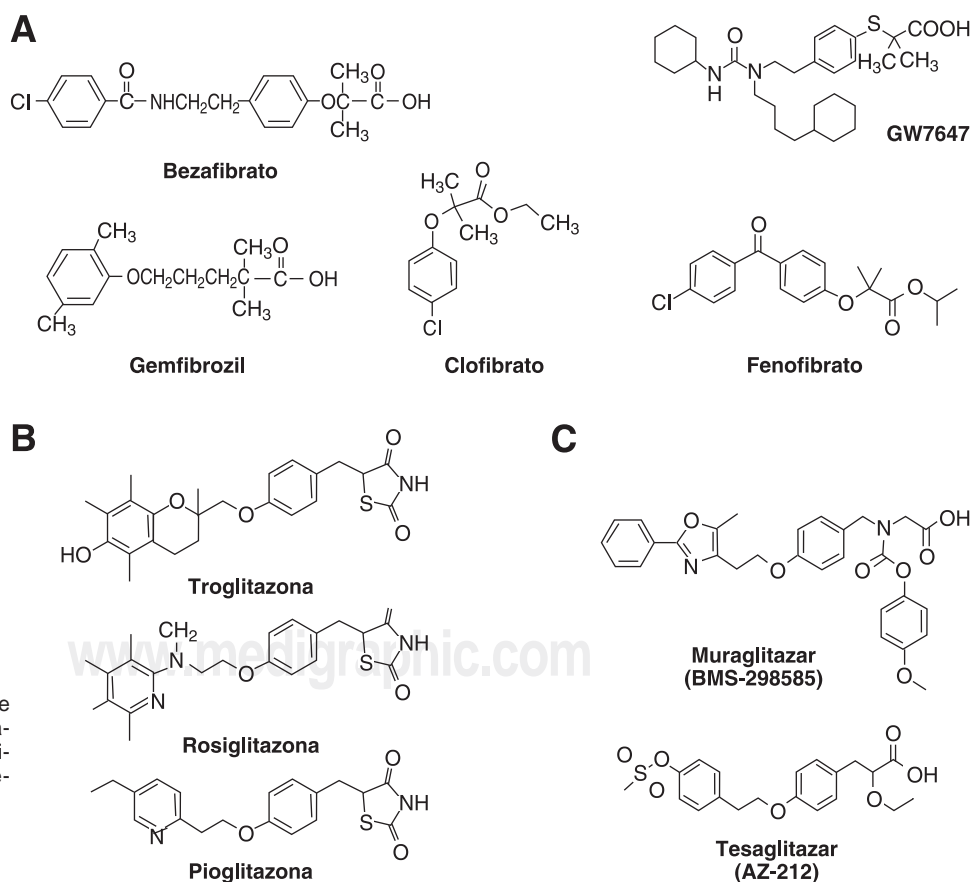
mente en desarrollo pre-clínico y clínico; agonistas parciales o antagonistas del receptor PPAR $\gamma$ , agonistas mixtos PPAR $\alpha$ / PPAR $\gamma$ , tales como los glitazars (*Fig. 2 C*),<sup>8,9</sup> los cuales han demostrado tener un efecto benéfico importante en pacientes con síndrome metabólico al estimular por un lado los PPAR $\alpha$ , con lo cual se mejoran las dislipidemias y, por otro lado aumentando la sensibilidad a la insulina al estimular la acción de los PPAR $\gamma$ . Se espera que con esta estrategia terapéutica la disminución en el riesgo cardiovascular de estos pacientes sea importante.

### Síndrome metabólico, resistencia a insulina y PPARs

La resistencia a insulina casi siempre está presente en la forma común de la diabetes tipo 2 (DT2) del obeso. Existe una definición simple, según la Asociación Americana de Diabetes: "la insulino-resistencia es una respuesta biológica alterada a la insulina exógena o endógena".<sup>10</sup> Esto comprende dos fenómenos: una resistencia de los tejidos periféricos a la captación de glucosa mediada por insulina y una resistencia he-

pática a la acción de la insulina (menor inhibición de la producción hepática de glucosa estimulada por insulina). Es conveniente aprender a distinguir la insulino-resistencia (que es una definición biológica) del síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico, que es una entidad clínica compleja la cual comprende varias alteraciones endocrino-metabólicas, en las cuales se incluye la resistencia a la insulina.

El papel de los ácidos grasos en la fisiopatología de la insulino-resistencia y de la DT2 ha dado lugar a varias hipótesis. Una de ellas plantea que el tejido adiposo libera señales que disminuyen la acción de la insulina en el músculo y en el hígado; estas señales podrían ser los propios ácidos grasos liberados por efecto de la lipólisis intensa que ocurre en estos depósitos de grasa, propiciando un aumento crónico de los ácidos grasos libres y de triacilglicéridos en estos tejidos, lo que conduce al fenómeno de "lipotoxicidad".<sup>11,12</sup> En el páncreas, la lipotoxicidad se manifiesta como una pérdida de sensibilidad de las células pancreáticas a la glucosa, ocasionando una disminución en la secreción

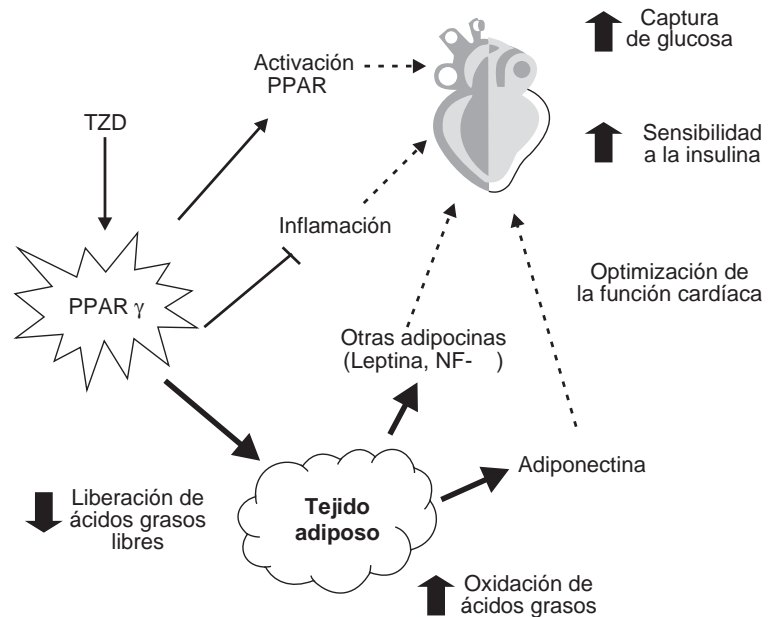


**Fig. 2.** Estructuras químicas de los agonistas de PPARs utilizados como agentes farmacológicos utilizados como hipoglucemiantes e hipolipemiantes.

A. Fibratos.

B. Glitazonas.

C. Agonistas híbridos  $\alpha/\gamma$ .



**Fig. 3.** Efecto de la activación de los PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo y su repercusión sobre los tejidos periféricos. Se postula que el resultado benéfico sobre la resistencia a la insulina en tejidos como el hígado y músculo cardíaco es el resultado de la acción directa sobre el tejido adiposo. La disminución en ácidos grasos circulantes restaura la respuesta a insulina en los tejidos periféricos que captan y utilizan la glucosa sanguínea, disminuyendo así la hiperglucemia. Las flechas sólidas representan la acción directa de los PPAR $\gamma$  y las flechas punteadas representan el efecto indirecto mediado por la estimulación de PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo.

de insulina en respuesta a este estímulo. En el hígado, los ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis (producción hepática de glucosa), como consecuencia de la inhibición de la acción de la insulina.<sup>13</sup> Paralelamente, cuando la concentración de ácidos grasos aumenta, la utilización muscular de glucosa mediada por la insulina se reduce, al igual que la síntesis muscular de glucógeno. Todos estos mecanismos contribuyen a agravar la insulina-resistencia, y favorecen el desarrollo de la diabetes tipo 2 en sujetos con predisposición genética. El metabolismo de los lípidos se encuentra alterado en el músculo de los sujetos con resistencia a la insulina. Se han propuesto varias hipótesis para explicar esta alteración en la sensibilidad a la insulina muscular. Actualmente se piensa que la disminución en la oxidación de los ácidos grasos y la subsiguiente acumulación de triglicéridos intra-celulares son los inductores de la resistencia a la insulina en el músculo.<sup>14-16</sup>

### **Activación de PPAR $\gamma$ como tratamiento en la insulino-resistencia y diabetes tipo 2: ¿Cómo una molécula que se expresa principalmente en tejido adiposo puede modular la respuesta a insulina en los tejidos periféricos?**

A pesar de que el tejido adiposo sólo contribuye con el 10% a la captura de glucosa estimulada por insulina, tiene un papel primordial en la dirección de la homeostasis de glucosa en el

organismo entero. El planteamiento de que un sensor de ácidos grasos como los PPAR $\gamma$  puede ser un regulador importante en el metabolismo de la glucosa surge del descubrimiento de que las TZD son agonistas potentes de los PPAR $\gamma$ . Se ha demostrado en un espectro amplio de modelos animales de resistencia a la insulina así como en pacientes diabéticos, que las TZD actúan incrementando la acción de la insulina a nivel de la captura de glucosa en el músculo e inhibiendo la producción y liberación de glucosa hepática.<sup>17</sup>

A nivel molecular, se ha propuesto que la activación farmacológica de los PPAR $\gamma$  en células de tejido adiposo mejora su capacidad de almacenar lípidos, disminuyendo la liberación de ácidos grasos libres y la acumulación de triacilglicerol en sangre y en músculo, lo cual conlleva una mejora de la respuesta a insulina en estos tejidos (Fig. 3). Esta explicación, implica por supuesto la activación de genes que codifican para proteínas que promueven tanto el almacenamiento de lípidos como la lipogénesis, tales como AP2 (proteína de unión de ácidos grasos), CD36 (receptor de lipoproteínas), lipoproteína lipasa (hidrólisis de lipoproteínas), FATP-1 (transportador de ácidos grasos), glicerol cinasa, SREBP-1 y SCD-1 (reguladores de la síntesis de esteroides y ácidos grasos, respectivamente). Alternativamente, otra explicación es que la activación de los receptores PPAR $\gamma$  en adipocitos incrementa la secreción de adiponec-

tina, la cual por sí misma mejora la respuesta a insulina en tejidos periféricos. El aumento de esta adipocina correlaciona significativamente con una disminución en los ácidos grasos circulantes, en la hiperinsulinemia y en los triglicéridos séricos como respuesta al tratamiento con agonistas específicos para PPAR $\gamma$  en animales con insulina-resistencia.<sup>18,19</sup> Del mismo modo, se ha documentado que los portadores de un polimorfismo del gen de PPAR $\gamma$  que confiere resistencia a desarrollar DT2, presentan también niveles elevados de adiponectina, mientras que aquellos que portan una mutación negativa para el mismo gen presentan niveles bajos de la citocina.<sup>20</sup> Sin embargo, las vías de señalización que activan la adiponectina en el tejido muscular y cardíaco para regular el metabolismo energético no son claras, pero se presume que podría involucrar la activación de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK) y el factor de necrosis tumoral- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ).<sup>21</sup>

#### **El receptor PPAR $\beta/\delta$ : una nueva perspectiva para el tratamiento de la insulino-resistencia y del síndrome metabólico**

En un inicio, los receptores PPAR $\beta/\delta$  no recibieron mucha atención debido a su expresión ubicua y la falta de activadores específicos. Sin embargo, recientemente se desarrollaron agonistas específicos para esta isoforma, lo que ha permitido revelar su papel en la regulación del metabolismo energético (*Tabla II*). La activación del receptor PPAR $\beta/\delta$  con GW501516 se traduce en una importante reducción de los niveles de triacilglicerol sanguíneos, y su efecto se ha probado tanto en roedores como en primates y actualmente se llevan a cabo estudios preliminares en pacientes. La activación de este receptor induce genes relacionados con el almacenamiento de lípidos y la termogénesis, tales como el transportador de colesterol tipo casete ABC1 dependiente de ATP (ABCA1) y la proteína desacoplante 3 (UCP3).<sup>22</sup> De particular relevancia fisiológica y clínica es la observación que la sobre-expresión de esta isoforma revierte el fenotipo del ratón genéticamente obeso y revierte la insulino-resistencia inducida por modificaciones en la dieta.<sup>23</sup> Se ha demostrado que su principal función radica en el músculo esquelético y cardíaco, en donde estimula la oxidación de los ácidos grasos y el transporte de colesterol mediado por la apolipoproteína A1 (Apo A1).<sup>24</sup>

La oxidación de lípidos como fuente de energía es una de las actividades principales del músculo esquelético y cardíaco. Si la oxidación muscular de ácidos grasos está disminuida o inhibida, puede ocasionar un incremento en la producción de intermediarios como el diacilglicerol y los acil grasos-CoA de cadena larga que estimulan la actividad de algunas isoformas de la proteína cinasa C (PKC) en la célula muscular. Las PKC fosforilan la serina del sustrato mayor del receptor de insulina (IRS), con lo cual se minimiza la cascada de señalización de la insulina, lo que resulta en la inhibición del reclutamiento y activación de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K) y así del efecto intracelular de insulina.<sup>25,26</sup> Se ha demostrado la validez de esta hipótesis en modelos animales y en humanos, lo cual permite concebir la posibilidad de mejorar la acción de la insulina en el músculo con la ayuda de agentes farmacológicos capaces de restaurar o de estimular la oxidación de lípidos. Los agonistas específicos del receptor PPAR $\beta/\delta$  podrían así tener un lugar en la terapéutica contra la insulina-resistencia y la DT2.

#### **Los PPARs como reguladores del metabolismo energético cardíaco**

La principal fuente de energía utilizada por el miocardio adulto proviene de la oxidación de ácidos grasos y la subsiguiente producción de ATP mitocondrial. Sin embargo, existe también una contribución del ATP glucolítico, el cual se utiliza prioritariamente para el manejo de iones.<sup>27</sup> La elección de sustrato así como la contribución de estas vías energéticas puede modificarse bajo circunstancias específicas o en respuesta a cambios en las demandas energéticas de la célula cardíaca. Dado el papel regulatorio de los PPARs en el control del metabolismo de lípidos y de glucosa, su participación en la modulación y control de la homeostasis energética del miocardio es inminente.

Se ha demostrado que los PPAR $\alpha$  están implicados en prácticamente cada etapa del metabolismo cardíaco de lípidos, incluyendo la movilización, el transporte, la tioesterificación en acil-CoA, su translocación a la mitocondria y su catabolismo en la  $\beta$ -oxidación (*Tabla II*). El gen de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), que cataliza el primer paso en la  $\beta$ -oxidación, fue el primer blanco reconocido para los PPAR $\alpha$ .<sup>28</sup>

El desarrollo del ratón genéticamente deficiente en PPAR $\alpha$  (PPAR $\alpha$ -/-) ha permitido esclare-

cer el papel fundamental de estos receptores en el metabolismo cardíaco<sup>29-31</sup>. Los corazones de estos animales presentan una marcada disminución en la expresión constitutiva de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos (*Tabla III*), tales como las proteínas transportadoras CD36/FAT, FATP y FACS-1, los transportadores mitocondriales CPTI y CPTII, y las enzimas de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial MCAD, VLCAD y SCAD.<sup>32,34</sup> Estas alteraciones no causan una aparente disfunción cuando el corazón se encuentra en reposo. Sin embargo, bajo condiciones de estrés (ejercicio, dieta rica en grasas) se produce hipoglucemia y acumulación de triacilglicéridos en el hígado y en el tejido cardíaco. Después en la edad adulta, los animales PPAR $\alpha$ -/- desarrollan fibrosis cardíaca y fragmentación miofibrilar asociada a cambios en la ultraestructura mitocondrial.<sup>32</sup>

Por otro lado, la sobre-expresión de PPAR $\alpha$  en el ratón MHC-PPAR $\alpha$  conduce a una sobre-expresión de genes involucrados en la utilización de ácidos grasos, aumentando así la movilización y oxidación de estos sustratos, pero disminuyendo

de manera significativa la oxidación de glucosa al aumentar los intermediarios metabólicos como la acetil-CoA y el NADH, los cuales deprimen la actividad de la piruvato-deshidrogenasa (PDH), enzima clave en la oxidación de glucosa. Sin embargo, la sobre-expresión de los PPAR $\alpha$  también modifica la expresión de enzimas que parti-

**Tabla III.** Disminución en la expresión de enzimas de la  $\beta$ -oxidación en el ratón deficiente en PPAR $\alpha$ .

Enzima	PPAR $\alpha$ +/+	PPAR $\alpha$ -/-
VLCAD	1.00	0.32
LCAD	1.00	0.40
MCAD	1.00	1.05
SCAD	1.00	0.87
T1	1.00	0.59
LACS	1.00	0.42
CPTII	1.00	0.90
ACO	1.00	0.64

VLCAD, acil-CoA descarboxilasa de cadena muy larga, LCAD, acil-CoA descarboxilasa de cadena larga, MCAD, acil-CoA descarboxilasa de cadena media, SCAD, deshidrogenasa de cadena corta, CPT II cartinin-palmitoil CoA transferasa mitocondrial, ACO, enzima bifuncional, T1, tiolasa mitocondrial tipo I. Modificado de Aoyama, 1998.<sup>29</sup>

**Tabla II.** Genes regulados por los PPARs relacionados con el metabolismo energético cardíaco.

Función	Genes afectados	Isoforma implicada	Efecto sobre la vía
Esterificación y captura de ácidos grasos	LPL CD36/FAT FATP1 FACS-1 FABP	PPAR $\alpha$  PPAR $\beta/\delta$	↑
Oxidación de glucosa	PDK4 GLUT4	PPAR $\alpha$	↓
$\beta$ -Oxidación (mitocondrial y peroxisomal)	MCAD LCAD VLCAD M-CPT I (CPT II) ACO1 MCD	PPAR $\alpha$  PPAR $\beta/\delta$	↑
Proteínas desacoplantes	UCP3 UCP2	PPAR $\alpha$  PPAR $\beta/\delta$	↑
Transporte reverso del colesterol	ABCA1	PPAR $\beta/\delta$	↑
$\omega$ -oxidación microsomal de ácidos grasos	Cyp4A1/P450 Cyp4A6/P450	PPAR $\alpha$	↑

LPL, lipoproteín lipasa, CD36/FAT, transportador de ácidos grasos CD36, FATP1, proteína transportadora de ácidos grasos; FACS-1, acil-CoA sintetasa, FABP, proteína de unión de ácidos grasos, PDK4, piruvato deshidrogenasa cinasa 4, GLUT4, transportador de glucosa 4, MCAD acil-CoA, descarboxilasa de cadena media, LCAD acil-CoA, descarboxilasa de cadena larga, VLCAD, acil-CoA descarboxilasa de cadena muy larga, M-CPT I, cartinin-palmitoil CoA transferasa mitocondrial, ACO, enzima bifuncional, MCD, malonilCoA deshidrogenasa, UCP3, proteína desacoplante, UCP2, proteína desacoplante, ABCA1, transportador tipo casete ABC1 dependiente de ATP, Cyp4A1/P450 IV, proteínas de la familia del citocromo P450 microsomales A1, Cyp4A6/P450, proteínas de la familia del citocromo P450 microsomales A6.

cipan en el metabolismo de la glucosa, tal como la piruvato deshidrogenasa cinasa (PKK4), la cual fosforila e inhibe a la PDH. Así mismo existe una disminución en la expresión del transportador de glucosa GLUT4 y de la fosfofructocinasa 1,<sup>34</sup> dos de los sitios clave en el control de la glicólisis. Estos resultados sugieren que los PPAR $\alpha$  juegan un papel de intercomunicador entre las vías de los ácidos grasos y glucólisis en el tejido cardíaco y que pueden mediar una regulación dinámica entre estas vías en respuesta a diferentes demandas energéticas.

A pesar de que los PPAR $\gamma$  en tejido cardíaco se expresan en menor proporción que en tejido adiposo, se postula que tienen una función importante en la modulación del metabolismo energético del órgano. Se ha sugerido que la acción de esta isoforma se realiza a distancia y mediada por sus efectos en otros órganos como el tejido adiposo. La disminución de los ácidos grasos circulantes derivada de la estimulación de los PPAR $\gamma$  en el adipocito modula directamente la actividad de los PPAR $\alpha$  en el miocardio. De igual forma disminuye la resistencia a la insulina presente en el músculo cardíaco ocasionada por la elevación de ácidos grasos libres. Se ha propuesto también que los PPAR $\gamma$  pudieran actuar en el miocardio al mediar la secreción de ciertas adipocinas como la leptina, el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y la adiponectina, las cuales son señales que modifican el metabolismo cardíaco (Fig. 3).

Evidencia reciente indica que el uso de agonistas específicos de los PPAR $\gamma$  tiene efectos benéficos en la viabilidad de las células cardíacas, pues reduce significativamente el daño post-infarto y mejora la función cardíaca.<sup>35</sup> Sin embargo, el mecanismo de acción que conlleva a esta respuesta no es claro y parece sobre todo ser un efecto indirecto al disminuir los procesos inflamatorios asociados al daño post-reperusión en estos modelos. Por otro lado, se ha propuesto un efecto directo de los PPAR $\gamma$  sobre las células cardíacas. La estimulación directa de estos receptores en cardiomiocitos aislados previene la producción de marcadores de hipertrofia bajo un estímulo hipertrófico, sugiriendo una función directa en este tipo celular.<sup>36</sup> Sin embargo, en este caso tampoco se ha definido el mecanismo por el cual los PPAR $\gamma$  median este efecto.

Entre las diferentes isoformas de los PPARs, los PPAR $\beta/\delta$  no poseen un patrón específico en la modulación del metabolismo energético cardíaco. Éstos se expresan en prácticamente todos los

tejidos, sin importar su dependencia metabólica sobre un sustrato en particular. Sin embargo, los PPAR $\beta/\delta$  son igualmente activados por los ácidos grasos libres. Además, la ablación genética de este receptor ha revelado su participación en la formación de varios órganos y tejidos como la piel, la placenta, el tejido adiposo y el cerebro, sugiriendo su participación en la homeostasis lipídica.<sup>24,37,38</sup> Por otro lado, la activación directa en músculo esquelético y tejido adiposo de los receptores PPAR $\beta/\delta$  produce aumento en la oxidación de ácidos grasos, disminuyendo la resistencia a la insulina y los lípidos circulantes.<sup>39</sup> Al parecer, los PPAR $\beta/\delta$  mimetizan los efectos de los PPAR $\alpha$ , lo cual genera cierta confusión sobre su función, ya que parecería que tienen funciones sobre-lapadas. Sin embargo, en los ratones PPAR $\alpha$ -/-, la expresión inalterada de PPAR $\beta/\delta$  no parece compensar la ausencia de la isoforma $\alpha$ , sugiriendo que cada uno pudiera estar actuando bajo estímulos y circunstancias diferentes.

### Inflamación vascular y PPARs

La primera evidencia de que los PPARs pudieran estar involucrados en los procesos de inflamación surgió de los estudios en los ratones homocigotos PPAR $\alpha$  -/- o "knockout". El proceso inflamatorio en estos animales se acentúa tanto en intensidad y duración, en comparación con los ratones intactos. El mecanismo propuesto fue que el LTB<sub>4</sub>, el cual es un agonista PPAR $\alpha$ , promueve su propia degradación al unirse y activar a este receptor. Varios estudios han comprobado el carácter anti-inflamatorio de los PPAR $\alpha$ . El tratamiento con fibratos en pacientes con dislipidemias disminuye la producción de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el interferón  $\gamma$  (INF $\gamma$ ), la interleucina 6 (IL6) y algunas proteínas de la fase aguda como la proteína reactiva C.<sup>40</sup>

Estudios sobre los mecanismos moleculares anti-inflamatorios de los PPAR $\alpha$  han revelado que estos receptores actúan directamente sobre los promotores de los genes que codifican para las proteínas inflamatorias. Para reprimir la transcripción de dichos genes, los PPARs se unen a ciertos factores represores como c-Jun y la subunidad p65 de NF- $\kappa\beta$ . Al inhibir estas vías de la inflamación, los PPAR $\alpha$  pueden reprimir la expresión de los mediadores de la inflamación inducidos por un estímulo inflamatorio extracelular. Por ejemplo, los agonistas de este receptor



reprimen la expresión inducida por citocinas de las moléculas de adhesión vascular (VCAM1) y la expresión de endotelina inducida por trombina. Los VCAM-1 son receptores membranales de las células endoteliales de los vasos sanguíneos que reconocen monocitos, con lo cual promueven su invasión y consecuente transformación en macrófagos dentro de la pared arterial para iniciar la formación de la placa aterosclerótica. En los monocitos y macrófagos, los agonistas PPAR $\alpha$  reducen la expresión de factor tisular y metaloproteínasa, con lo cual atenúan la trombogenicidad y la inestabilidad de la placa. En las células musculares lisas y en el endotelio de la pared arterial, los agonistas PPAR $\alpha$  inhiben la expresión de la IL-6 y de la ciclo-oxigenasa 2.<sup>40</sup> De igual manera, en linfocitos T los agonistas PPAR $\alpha$  inhiben la secreción de IL-2 y TNF $\alpha$ . En resumen, los PPAR $\alpha$  interfieren con diferentes etapas de la respuesta inflamatoria al modular la expresión de citocinas, receptores de citocinas, moléculas de adhesión y proteínas de la fase aguda.<sup>41</sup>

### Perspectivas futuras

Algunos aspectos de la bioquímica de los PPARs que no se han explorado son su localización extranuclear, pues se han detectado en el citosol y tal vez en las mitocondrias, sugiriendo un posible papel de los PPARs en la regulación de la transcripción del genoma mitocondrial; sin embargo, esta posibilidad no ha sido estudiada al igual que alguna otra función celular de estos receptores en estos organelos.

Por otro lado, se ha establecido una conexión directa de los PPAR $\gamma$  con el control de la proliferación celular. Se ha demostrado que la activación con agonistas específicos para esta isoforma detiene el ciclo celular de células cancerosas, inhibe la angiogénesis y promueve la apoptosis,<sup>43,44</sup> abriendo así un nuevo campo en la terapéutica de los PPARs además de su ya cotidiano uso en el tratamiento del síndrome metabólico y la diabetes. No se han esclarecido

con certeza los mecanismos que subyacen los efectos antiproliferativos de los PPAR, pero se propone que pudieran tener una interacción con otros factores transcripcionales implicados en la proliferación celular como p53, lo que coloca a los PPARs dentro del grupo de factores de transcripción maestros en la fisiología celular.

La intensa investigación que se desarrolla actualmente en respuesta al gran interés de estos receptores, permitirá vislumbrar los múltiples aspectos funcionales de los PPARs, como son la identificación y caracterización funcional de un cuarto tipo de PPAR; la conexión funcional con otros factores de transcripción como p53; y los mecanismos moleculares de inhibición de la síntesis de proteínas y de estimulación de la degradación proteica de los agonistas sintéticos de PPARs.

### Consideraciones finales

La perturbación en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos es uno de los factores claves asociados al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, que actualmente afectan a un importante sector de la población mundial. El entendimiento de los mecanismos moleculares que conllevan a estas alteraciones, así como la manipulación farmacológica y dietética para restaurar el equilibrio metabólico en los pacientes que sufren de tales afecciones es imperativo. Los avances en el estudio de los mecanismos de acción y las vías de señalización que modulan la activación de los PPARs, así como el desarrollo de agonistas más potentes y selectivos para estas proteínas constituyen una alternativa prometedora en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de las grandes pandemias de este siglo.

### Agradecimientos

El presente trabajo fue financiado parcialmente por el donativo de CONACyT-México No. 43811-Q.

## Referencias

1. ISSEMANN I, GREEN S: *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators*. Nature 1990; 347: 645-650.
2. MANGELSDORF DJ, THUMMEL C, BEATO M: *The nuclear receptor superfamily: the second decade*. Cell 1995; 83: 835-839.
3. FAJAS I, AUBOEF D, RASPE E: *Organization, promoter analysis and expression of the human PPAR $\gamma$  gene*. J Biol Chem 1997; 272: 18779-18789.
4. DISCH DL, RADER TA, CRESCI S, LEONE TC, BARGER PM, VEGA R, WOOD PA, KELLY DP: *Transcriptional control of a nuclear gene encoding a*

- mitochondrial fatty acid oxidation enzyme in transgenic mice: role for nuclear receptors in cardiac and brown adipose expression.* Mol Cell Biol 1996; 16: 4043-4051.
5. SPIEGELMAN BM: *PPAR- $\gamma$ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.* Diabetes 1998; 47: 507-14.
  6. VAMECQ J, LATRUFFE N: *Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors.* Lancet 1999; 354: 141-148.
  7. GIRAD J: *Mécanisme d'action des thiazolidinediones.* Diabetes Metab 2001; 27: 271-278.
  8. TENENBAUM A, MOTRO M, FISMAN EZ: *Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons.* Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 14-17.
  9. PEGORIER JP: *Récepteurs PPAR et insulinosensibilité : nouveaux agonistes en développement.* Ann Endocrinol 2005; 66: 1S10-1S17.
  10. American Diabetes Association. *Consensus Development Conference on Insulin Resistance.* November 1997. Diabetes Care 1998; 21: 310-314.
  11. UNGER RH: *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications.* Diabetes 1995; 44: 863-870.
  12. MCGARRY JD, DOBBINS RL: *Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion.* Diabetologia 1999; 42: 128-138.
  13. RADZIUK J, PYE S: *Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis.* Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 250-272.
  14. BLAAK EE, WAGENMAKER AJM: *The fate of [U-<sup>13</sup>C] palmitate extracted by skeletal muscle in subjects with type 2 diabetes and control subjects.* Diabetes 2002; 51: 784-789.
  15. KRSSAK M, FALK-PETERSEN K, DRESNER A: *Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy study.* Diabetologia 1999; 42: 113-116.
  16. KELLEY DE, SIMONEAU JA: *Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* J Clin Invest 1994; 94: 2349-2356.
  17. TONELLI J, LI W, KISHORE P, PAJVANI UB, KWON E, WEAVER C, SCHERER PE, HAWKINS M: *Mechanisms of Early Insulin-Sensitizing Effects of Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes.* Diabetes 2004; 53: 1621-1629.
  18. YANG B, BROWN K, CHEN L, CARRICK KM, CLIFTON LG, MCNULTY JA, WINEGAR DA, STRUM JC, STIMPSON SA, PAHEL GL: *Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPAR $\gamma$  activation and PPAR $\gamma$  agonist-induced efficacy on insulin sensitization/lipid lowering in rats.* BMC Pharmacol 2004; 4: 1-9.
  19. TANAKA T, YAMAMOTO J, IWASAKI S, ASABA H, HAMURA H, IKEDA Y, ANABE M, MAGOORI K, IOKA RX, TACHIBANA K, WATANABE Y, UCHIYAMA Y, SUMI K, IGUCHI H, ITO S, DOI T, HAMAKUBO T, NAITO M, AUWERX J, YANAGISAWA M, KODAMA T, SAKAI J: *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor induces fatty acid  $\beta$ -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome.* Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 15924-15929.
  20. LACQUEMANT C, VASSEUR H, LEPRETRE F, FROGUEL F: *Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète.* MEDECINE/SCIENCES 2003; 19: 809-817.
  21. HUG C, LODISH HF: *The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease.* Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 129-134.
  22. OLIVER WR JR, SHENK JL, SNAITH MR, RUSSELL CS, PLUNKET KD, BODKIN NL, LEWIS MC, WINEGAR DA, SZNAIDMAN ML, LAMBERT MH, XU HE, STERNBACH DD, KLIEWER SA, HANSEN BC, WILLSON TM: *A selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  agonist promotes reverse cholesterol transport.* Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 5307-5311.
  23. MARX N, DUEZ H, FRUCHART JC, STAELS B: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Atherogenesis Regulators of Gene Expression in Vascular Cells.* Circ Res 2004; 94: 1168-1178.
  24. BARAK Y, LIAO D, HE W, ONG ES, MELSON MC, OLEFSKY JM, BOLAND R, EVANS RM: *Effects of peroxisome proliferator-activated delta on placental, adiposity, and colorectal cancer.* Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 303-308.
  25. YU C, CHEN Y, CLINE GW: *Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle.* J Biol Chem 2000; 275: 50230-50236.
  26. DRESNER A, LAURENT D, MARCUCCI M: *Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity.* J Clin Invest 1999; 103: 253-259.
  27. CARVAJAL K, MORENO-SÁNCHEZ R: *Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases.* Arch Med Res 2003; 34: 89-99.
  28. 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 1994; 91: 11012-11016.
  29. LEE SST, PINEAU T, DRAGO J, LEE EJ, OWENS JW, KROETZ DL, FERNANDEZ-SALGUERO PM, WESTPHAL H, GONZALEZ FJ: *Targeted disruption of the isoform  $\alpha$  of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators.* Mol Cell Biol 1995; 15: 3012-3022.
  30. AOYAMA T, PETERS JM, IRITANI N, NAKAJIMA T, FURIHATA K, HASHIMOTO T, GONZALEZ FJ: *Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ).* J Biol Chem 1998; 273: 5678-5684.

31. LEONE TC, WEINHEIMER CJ, KELLY DP: *A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) in the cellular fasting response: The PPAR $\alpha$ -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 7473-7478.
32. WATANABE K, FUJII H, TAKAHASHI T, KODAMA M, AIZAWA Y, OHTA Y, ONO T, HASEGAWA G, NAITO M, NAKAJIMA T, KAMIJO Y, GONZALEZ FJ, AOYAMA T: *Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptors associated with age-dependent cardiac toxicity*. J Biol Chem 2000; 275: 22293-22299.
33. DJOUADI F, BRANDT J, WEINHEIMER CJ, LEONE TC, GONZALEZ FJ, KELLY DP: *The role of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in the control of cardiac lipid metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 339-343.
34. CAMPBELL FM, KOZAK R, WAGNER A, ALTAREIOS JY, DYCK JRB, BELKE DD, SEVERSON DL, KELLY DP, LOPASCHUK GD: *A role for PPAR $\alpha$  in the control of cardiac malonyl-CoA levels: reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPAR $\alpha$  are associated with higher concentrations of malonyl-CoA and reduced expression of malonyl-CoA decarboxylase*. J Biol Chem 2002; 277: 4098-4103.
35. THIEMERMANN C: *Ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and heart failure*. Br J Pharmacol 2004; 141: 1-3.
36. GILDE AJ, VAN DER LEE KAJM, WILLEMSSEN PHM, CHINETTI G, VAN DER LEIJ FR, VAN DER VUSSE GJ, STAELS B, VAN BILSEN M: *PPAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$ , but not PPAR $\gamma$ , modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism*. Circ Res 2003; 92: 518-524.
37. MICHALIK L, DESVERGNE B, TAN NS, BASU-MODAK S, ESCHER P, RIEUSSET J, PETERS JM, KAYA G, GONZALEZ FJ, ZAKANY J, METZGER D, CHAMBON P, DUBOULE D, WAHLI W: *Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARbeta mutant mice*. J Cell Biol 2001; 154: 799-814.
38. PETERS JM, LEE SST, LI W, WARD JM, GAVRILOVA O, EVERETT C, REITMAN ML, HUDSON LD, GONZALEZ FJ: *Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor $\beta(\delta)$* . Mol Cell Biol 2000; 20: 5119-5128.
39. LEIBOWITZ MD, FIEVET C, HENNUYER N, PEINADO-ONSURBE J, DUEZ H, BERGERA H, CULLINAN CA, SPARROW CP, BAFFIC J, BERGER GD, SANTINI C, MARQUIS RW, TOLMAN RL, SMITH RG, MOLLER DE, AUWERX J: *Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice*. FEBS Lett 2000; 473: 333-336.
40. LI AC, PALINSKI W: *Peroxisome-proliferator-activated receptors: How their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006; 46: 1-39.
41. DUVAL C, FRUCHART JC, STAELS B: *PPAR $\alpha$ , fibrates, lipid metabolism and inflammation*. Arch Mal Coeur 2004; 97: 665-672.
42. HUSS JM, KELLY DP: *Nuclear receptor signaling and cardiac energetics*. Circ Res 2004; 95: 568-578.42.
43. PANIGRAHY D, HUANG S, KIERAN MW, KAIPAINEN A: *PPAR $\gamma$  as a therapeutic target for tumor angiogenesis and metastasis*. Cancer Biol Therapy 2005; 4: 687-693.
44. VANDEN HEUVEL JP: *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and carcinogenesis*. Toxicol Sci 1999; 47: 1-8.