

REVISIÓN DE TEMA

Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR)

SERGIO PARRA, LUIS CARLOS MEJÍA

LOS RECEPTORES ACTIVADOS POR LOS PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS (PPAR) son un grupo de proteínas pertenecientes a la familia de receptores de ubicación nuclear que se comportan como factores que modulan la transcripción del DNA al unirse a elementos de respuesta específicos de ciertos genes blanco. Hasta el momento se han descrito tres tipos principales de PPAR designados como α , δ , y γ ; estos receptores se encuentran involucrados en la regulación de diferentes procesos metabólicos; por esto se han convertido en uno de los grupos de receptores más intensamente estudiados.

Los PPAR α participan tanto en el catabolismo de los ácidos grasos como en el transporte extracelular de lípidos; los fibratos, sus agonistas, tienen utilidad ampliamente demostrada en el manejo de algunas dislipidemias. Las tiazolidindionas utilizadas como fármacos antihiperglicemiantes son agonistas de los PPAR γ ; todavía existen muchos interrogantes acerca de su relación con el metabolismo de los carbohidratos pero su uso en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cada vez gana más importancia. Por otro lado, los antiinflamatorios no esteroideos se relacionan de alguna ma-

.....
SERGIO PARRA, MD, Estudiante de Maestría área Farmacología, posgrado Corporación Ciencias Básicas Biomédicas, profesor departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Antioquia. LUIS CARLOS MEJÍA R. MD, Especialista en Farmacología; Profesor asistente e investigador de farmacología clínica, Escuela de Medicina y Centro Médico San Juan Bautista, Puerto Rico, EE.UU.

nera con las funciones de los PPAR δ ; hasta el momento se ha logrado establecer una relación molecular y epidemiológica de estos fármacos y receptores con el cáncer de colon.

PALABRAS CLAVE

PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS

TIAZOLIDINDIONAS

FIBRATOS

DIABETES

DISLIPIDEMIA

LIPOPROTEÍNAS

INTRODUCCIÓN

DESDE HACE APROXIMADAMENTE 25 años se describieron las acciones de un grupo diverso de sustancias inductoras de la proliferación de peroxisomas, hepatomegalia y tumores hepáticos en roedores. Los proliferadores de peroxisomas (PP) incluyen plastificantes, herbicidas y solventes usados en la industria química, así como agentes terapéuticos, los fibratos, ampliamente prescritos como medicamentos hipolipemiantes. Como su nombre lo indica, los PP inducen hipertrofia e hiperplasia de los peroxisomas en el hígado, el riñón, y el corazón de algunas especies susceptibles, como ratas y ratones.

Los peroxisomas, son organelas celulares que participan en varios procesos bioquímicos como el metabolismo del peróxido de hidrógeno, la síntesis y degradación del colesterol (con formación de ácidos biliares), la síntesis de glicerolípidos y la β -oxi-

dación de los ácidos grasos, que conduce a un acortamiento incompleto de la cadena hidrocarbonada de la acil-Coenzima A; oxidación de ácidos biliares y ácido araquidónico (1). La administración a largo plazo de los PP puede causar neoplasia hepática en algunas especies, respuesta que ha sido el motivo central de investigación de los PP por muchos años; así los PP se han convertido en representantes de la clase de carcinógenos no genotóxicos que inducen cáncer a través de mecanismos que no involucran daño directo del DNA (2). Además, el hecho de que los seres humanos estén frecuentemente expuestos a estos agentes los hace de particular interés; no se sabe si dicha exposición representa un riesgo para la especie humana; sin embargo, no se ha demostrado un aumento en la asociación entre el riesgo de cáncer y la administración terapéutica a largo plazo de hipolipemiantes como gemfibrozil, fenofibrato y clofibrato (3).

En 1990 apareció la primera publicación que describe el descubrimiento del primer receptor involucrado en la generación de estas respuestas y se denominó PPAR (del inglés, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) (4). Este receptor se clonó y agrupó dentro de la superfamilia de receptores de hormonas de ubicación nuclear, luego de lo cual se identificaron otros subtipos de PPAR en varias especies. Se demostró la presencia de elementos de respuesta específicos para este receptor en los promotores de varias enzimas (5,6) y de esta manera se estableció su participación directa en el control de la expresión genética.

La activación de este tipo de receptores por los medicamentos hipolipemiantes (7), las concentraciones fisiológicas de ácidos grasos, los eicosanoides (8) y en última instancia por las tiazolidindionas (TZD) (9), incrementó enormemente el interés en su papel fisiopatológico tanto en el metabolismo de los lípidos como en el de los carbohidratos.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

AL IGUAL QUE OTROS MIEMBROS DE LA FAMILIA de receptores nucleares, los PPAR están compuestos de tres dominios principales: la región NH₂ terminal, el dominio de unión al DNA (DBD) y el dominio de unión al ligando (LBD) (10). (Figura N° 1A) Al igual que otros receptores nucleares, el LBD sufre cambios conformacionales debido a la unión de agonistas, convirtiendo a los PPAR en formas activas que se unen al DNA, a través de una superficie en la que participan los motivos en dedo de zinc del DBD, que interactúan con secuencias específicas de ciertos genes, llamadas elementos de respuesta (PPRE). Además, el LBD también es importante en los procesos de dimerización, localización nuclear y asociación con varias proteínas a estos receptores, formándose un complejo coactivador o correpresor que cambia el estado de acetilación de las histonas y modula la transcripción genética (11,12).

Figura N° 1A

REPRESENTACIÓN LINEALIZADA DE LOS PPAR Y SUS DOMINIOS FUNCIONALES

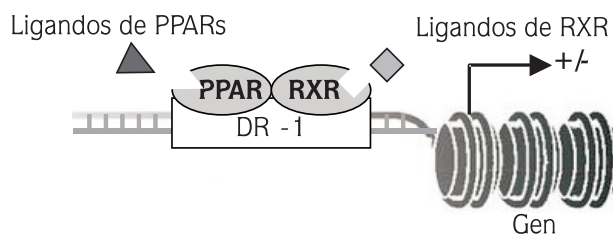


Los PPAR forman heterodímeros con los receptores de ácido 9-cis retinoico (RXR) (13), luego de lo cual pueden unirse a los PPRE, que consisten en secuencias de seis nucleótidos repetidas y separadas por un nucleótido, conocidas como elementos de respuesta DR-1 (14). (Figura 1B). La unión de cualquiera de los dos ligandos a los receptores que conforman los heterodímeros puede activar el comple-

jo, pero la unión simultánea tiene mayor potencia (15).

Figura N° 1B

EL HETERODÍMERO DE PPAR/ RXR SE UNE A ELEMENTOS DE RESPUESTA DR-1 EN LA REGIÓN PROMOTORA Y MODULA LA TRANSCRIPCIÓN DE GENES BLANCO



Los PPAR α y γ pueden ser fosforilados en la región NH₂ terminal por la proteínaquinasa activada por mitógenos (MAPK); esta fosforilación altera la actividad del receptor por comunicación intramolecular entre esta región y el LBD (1); fenómenos similares se han observado en otras proteínas pertenecientes a esta superfamilia de receptores nucleares.

LOCALIZACIÓN Y EFECTOS DE LOS PPAR EN HUMANOS

ACTUALMENTE LOS PPAR SE CARACTERIZAN molecular, estructural y farmacológicamente como alfa (α), delta o beta (δ o β , llamado también NUC1), y gamma (γ), formando una familia de la superfamilia de receptores nucleares. Todos los PPAR son, a diferentes niveles, activados por ácidos grasos y sus derivados, aunque la identidad exacta de sus ligandos reguladores endógenos aún permanece incierta. Los PPAR α unen los fibratos hipolipemiantes, ácidos palmítico, linoleico y araquidónico; leucotrieno B4 y 8(S)-hidroxieicosatetraenoico (8(S)-HETE); los

PPAR γ unen las TZD antihiperlipemiantes, la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los ácidos eicosapentaenoico, 9- hidroxi octadecadienoico (9-HODE) y 13- hidroxi octadecadienoico (13-HODE) y la 15 deoxiprostaglandina J₂; mientras que la prostaciclina y otros análogos sintéticos se unen a los PPAR δ (8-10,16,17).

PPAR α

SU GEN SE ENCUENTRA EN EL BRAZO LARGO del cromosoma 22 (22q12-q13.1). Estos receptores se expresan en el músculo esquelético, el corazón, el riñón, el hígado (13), las células del músculo liso aórtico (18) y las endoteliales (19). Por lo menos en el hígado la expresión del RNAm de los PPAR α es estimulada por los glucocorticoides, tanto por estrés como por las variaciones diurnas propias de estas hormonas (20).

La activación de los PPAR α media efectos tales como el catabolismo de los ácidos grasos a través de la estimulación de la oxidación lipídica mitocondrial; controla en forma importante el metabolismo extracelular de los lípidos alterando los niveles de lipoproteínas e inhibe algunos mecanismos involucrados en los procesos inflamatorios de la pared vascular. Los agonistas de los PPAR α incrementan la captación hepática y la esterificación de los ácidos grasos libres (AGL), previniendo su eflujo, mediante la estimulación de la proteína transportadora de ácidos grasos 1 (FATP-1) y la expresión génica de la acil-Coenzima A sintetasa, respectivamente (13). En el músculo esquelético y en el miocardio, los PPAR α incrementan la captación mitocondrial de AGL y por consiguiente su oxidación, para la obtención de la energía, al estimular la carnitina palmitoiltransferasa I (21). El efecto de los fibratos que conduce al catabolismo de las

lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL), se debe a estimulación de la lipoproteinlipasa dependiente de los PPAR α (LPL) con inhibición simultánea de la apolipoproteína C-III (22), causada por la represión del factor nuclear hepático 4 (HNF-4) (23); mientras que el incremento en las HDL-colesterol depende de la sobreexpresión (inducción) de las apolipoproteínas A-I (24) y A-II (22) (Figura 2). Los AGL, el estado de ayuno prolongado y la activación de los PPAR α incrementan la transcripción de la hidroximetilglutaril-coenzima A sintetasa (HMG-CoA sintetasa) mitocondrial y citosólica, enzima clave en el control de la cetogénesis; cataliza la condensación de acetil-CoA y acetoacetato-CoA para generar HMG-CoA, la sustancia precursora del mevalonato, que eventualmente puede ser convertido, bajo cierto ambiente molecular, en cuerpos cetónicos útiles como combustible metabólico (25,26) (Figura 3).

Figura N° 2

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LOS EFECTOS BENÉFICOS DE LOS FIBRATOS EN EL PERFIL LIPÍDICO Y LA ATROSCLEROSIS, MEDIADOS A TRAVÉS DE LA ESTIMULACIÓN DE LOS PPAR α

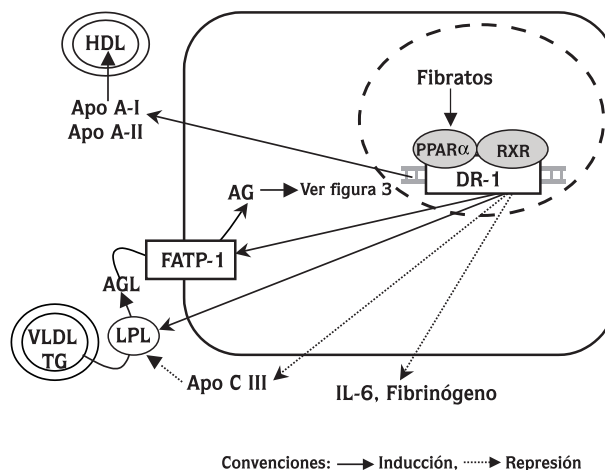
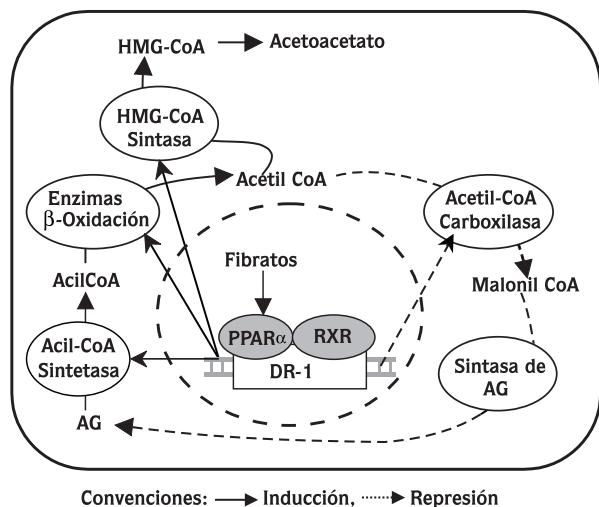


Figura Nº 3

LA RUTA METABÓLICA FAVORECIDA POR LA ESTIMULACIÓN DE LOS PPAR α LLEVA AL CATABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS



Los PPAR también se expresan ampliamente en lesiones ateroscleróticas. Los PPAR están presentes en el endotelio y en las células musculares lisas, monocitos, macrófagos derivados de monocitos y células espumosas de las placas ateroscleróticas. Cuando estos receptores son activados, inhiben la óxido nítrico sintasa inducible en los macrófagos y previenen la secreción inducida por la interleuquina-1 (IL-1) de la interleuquina-6 (IL-6) y las prostaglandinas, así como la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (18). Además, la activación de los PPAR α inhibe la expresión de la endotelina-1 inducida por trombina, como resultado de una regulación transcripcional negativa del factor nuclear κ B y de las rutas de señalización de la proteína activadora-1 (aP-1) (19). La activación de los PPAR α también induce apoptosis en los macrófagos derivados de monocitos, probablemente a través de la inhibición del factor nuclear κ B. Hallazgos recientes también sugieren un papel de los PPAR α en la regulación de la expresión del gen de fibrinógeno (27). Quizá estos mecanismos contribuyan a explicar por qué los

fibratos no son sólo agentes reductores del colesterol y los triglicéridos sino que, además, alteran las concentraciones de IL-6, fibrinógeno y proteína C reactiva (28) (Figura 2). Así, los diferentes efectos de los activadores de los PPAR α sobre el perfil lipídico plasmático y los procesos inflamatorios de la pared vascular ciertamente participan en la inhibición del desarrollo de la placa aterosclerótica. Otros mecanismos implicados en la modulación del fenotipo de lipoproteínas como consecuencia de la utilización de fibratos incluyen: reducción en la producción de triglicéridos en los hepatocitos, aumento de la captación y catabolismo de partículas LDL, reducción del intercambio de lípidos neutros entre las VLDL y las HDL, disminución de apoB; finalmente, la generación de ésteres de acilcoenzima A por la acil-CoA sintetasa, la reducción en la actividad de la acetil-CoA carboxilasa y de la sintasa de ácidos grasos aumentan la β -oxidación (7) (Figura 3).

PPAR δ

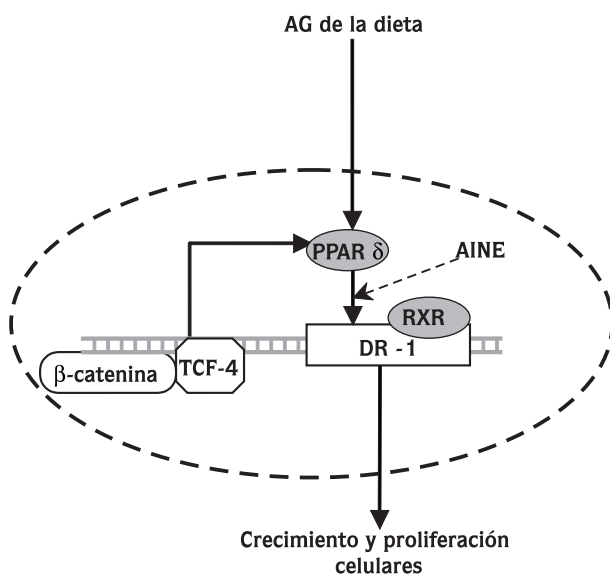
SU GEN SE LOCALIZA EN EL BRAZO CORTO del cromosoma 6 (6p21.1-p21.2) (10). Se encuentran distribuidos ubicuamente pero los tejidos de mayor expresión son el intestino, el riñón y el corazón. Por ahora se conoce poco acerca de los PPAR δ , pero se han descubierto relaciones importantes con algunos aspectos moleculares y epidemiológicos del cáncer de colon.

La β -catenina, producto del gen APC (poliposis adenomatosa colónica), se asocia con la proteína TCF-4 (factor 4 de la célula T) formando un complejo que se une al DNA e induce la expresión de genes que promueven el crecimiento y la proliferación celular, uno de los cuales es el que codifica para los PPAR δ . Se ha descubierto que los AINE impiden la unión de los PPAR δ a sus elementos de respuesta, incrementando la capacidad apoptótica de las células del cáncer colorrectal (29). El mecanismo

no se ha comprendido a cabalidad, ya que no parece necesaria la inhibición clásica de la COX-2, crucial para la producción de eicosanoides que pueden comportarse como agonistas de los PPAR δ . Cualquiera que sea el mecanismo, los AINE disminuyen el número y tamaño de los pólipos colónicos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Además, existen reportes de una asociación estadísticamente significativa, observada en estudios epidemiológicos, entre el consumo de aspirina y la disminución en el riesgo de cáncer de colon. También se ha encontrado una asociación epidemiológica entre el consumo de grasa en la dieta y el aumento en el riesgo de cáncer de colon; algunos ácidos grasos de cadena larga pueden funcionar como agonistas de los PPAR δ , lo que sugiere una posible explicación a dicha asociación (30) (Figura 4).

Figura N° 4

RELACIÓN DEL PRODUCTO DEL GEN APC Y LOS PPAR δ CON EL CÁNCER DE COLON. LOS AINE BLOQUEAN EL PROCESO POR MEDIO DE UN MECANISMO AÚN NO ESCLARECIDO



Algunos estudios han sugerido un posible papel de los PPAR δ en la implantación del blastocisto y la decidualización endometrial, así como en algunos aspectos metabólicos. Estas relaciones aún necesitan más investigación para establecer con mayor claridad su participación en estos procesos.

PPAR γ

Los PPAR γ HAN EVOLUCIONADO MUY VELOZMENTE en la última década pasando a estar entre los receptores nucleares mejor caracterizados (31-33). Este rápido avance en la investigación de los PPAR γ se ha desencadenado por tres descubrimientos principales. Primero se demostró que los PPAR γ tienen una función clave en la adipogénesis; son moléculas adaptadoras que conectan múltiples elementos de respuesta en los genes; conducen a una coordinación en las rutas bioquímicas del metabolismo y determinan que los depósitos de energía sean eficientes (34). En segundo lugar, el descubrimiento de que las TZD (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona), denominadas "sensibilizadoras a la insulina" son sus ligandos sintéticos (35). Por último, la asociación de dos mutaciones en el LBD con la diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano y la hipertensión arterial. Estas mutaciones ocasionan en el receptor una alteración negativa dominante de la actividad moduladora de la transcripción demostrada in vitro (36).

Su gen, conformado de nueve exones, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25). Existen al menos dos isoformas proteicas distinguibles, PPAR γ 1 con la más amplia expresión tisular y PPAR γ 2, que se produce por empalme alternativo del RNAm, generando una proteína con 28 aminoácidos adicionales en la región NH₂ terminal. Los adipocitos presentan una alta expresión de este tipo de receptores, pero también se han encontrado en otros tejidos como los músculos esquelético y

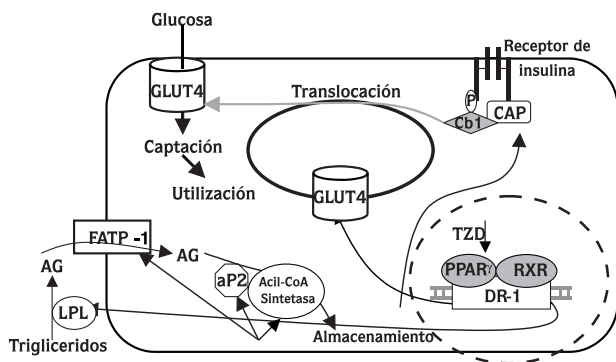
cardíaco, el hígado, el riñón, el intestino delgado, la vejiga, el bazo, las células del sistema inmune y la retina (37).

Las TZD tienen efectos crónicos sobre la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos a través de la activación de los PPAR γ , disminuyendo la resistencia a la insulina, restringiendo la gluconeogénesis hepática y ejerciendo efectos adicionales sobre la esteroidogénesis ovárica, la presión arterial sistémica y el sistema fibrinolítico.

No se ha podido establecer una relación directa entre los PPAR γ y el metabolismo de la glucosa. Se ha propuesto que las TZD desvían la captación de ácidos grasos por el músculo esquelético hacia el tejido adiposo, donde aumenta la expresión de la LPL y la FATP-1 (38), reduciendo así los efectos deletéreos de los ácidos grasos sobre las acciones de la insulina en el músculo (Figura 5).

Figura Nº 5

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS DESENCADENADA POR LA ESTIMULACIÓN DE LOS PPAR γ CON TZD Y SU PAPEL EN EL ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS Y LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DESDE LOS ADIPOCITOS



Se asume que los PPAR γ deben estar involucrados en el mantenimiento adecuado del nivel de expresi

ón de las moléculas reguladoras del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, así como de otras proteínas involucradas en los procesos de señalización desencadenados por la insulina, propiciando un estado de sensibilidad normal a la insulina. Hasta el momento se ha identificado la proteína asociada a Cb1 (CAP), involucrada en la vía de señalización de la insulina, cuya expresión se aumenta por la estimulación de los PPAR γ en los adipocitos (39). CAP es una proteína adaptadora con dominios SH-3 que une Cb1 al receptor de la insulina y favorece su fosforilación. Una vez fosforilado, Cb1 inicia una vía de señalización esencial para el transporte de la glucosa. Otra de las proteínas cuya expresión se ve aumentada por la estimulación de los PPAR γ con TZD y que está directamente involucrada en el transporte de glucosa es el GLUT4; esta respuesta hasta ahora solamente se ha reportado en adipocitos (40) (Figura 5).

Otras respuestas en el tejido adiposo incluyen: la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α), con capacidad demostrada de causar resistencia a la insulina (11), y la represión del gen ob, que codifica para la leptina (41).

Sin embargo, el tejido adiposo no parece indispensable para la producción de los efectos antihiperglicémicos de las TZD. Estudios con TZD en ratones transgénicos que carecían de tejido adiposo mejoraron llamativamente la resistencia a la insulina (42), lo cual sugiere que las TZD actúan directamente en el músculo esquelético, aunque allí la expresión de estos receptores es baja, en comparación con la del tejido adiposo; pero también queda abierta la posibilidad de que este tipo de efectos no sea mediado por los PPAR γ .

La evidencia disponible con respecto a la hepatotoxicidad de la troglitazona, parece indicar que ella es debida a la capacidad de interacción de esta molécula con los receptores de Pregnano X (PXR);

este receptor está involucrado en la regulación transcripcional de la citocromo P-450 3A4 que metaboliza la troglitazona a un metabolito de tipo quinona reactivo (10). Aunque para las otras TZD no se ha reportado este efecto adverso, la experiencia clínica con ellas es aún tan limitada que no debe descuidarse la vigilancia de la función hepática de los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos y se recomienda excluir de esta terapia a individuos con enfermedad hepática activa.

PPAR Y CÁNCER

A PESAR DE QUE LOS PPAR α DESENCADENAN el efecto hepatocarcinogénico de algunos proliferadores de peroxisomas (PP) en roedores, en humanos no se ha encontrado este efecto. Los mecanismos que subyacen a la hepatocarcinogenicidad inducida por PP no son claros; pero sí está definido que son mediados por activación de los PPAR α , que inducen la transcripción genética de proteínas involucradas en la proliferación celular en ratas, tales como las ciclinas D1 y las proteínas c-myc (43). Por el contrario, la estimulación de los PPAR γ con diferentes agonistas ha producido respuestas citostáticas, antiproliferativas, apoptóticas y de diferenciación terminal en algunos tipos celulares malignos; este último efecto representa una de las promesas terapéuticas más importantes para ciertos tipos de neoplasias humanas.

Está claramente demostrado con las TZD, desde estudios *in vitro* hasta su efecto *in vivo* en seres humanos, que son capaces de inducir la diferenciación de adipocitos desde varios tipos celulares; aprovechando esta respuesta varias aproximaciones en células tumorales tratan de desencadenar el mismo fenómeno. Se ha determinado que los PPAR γ se expresan significativamente en liposarcomas, mientras que no hay expresión en niveles importantes en otras muestras de tumores de tejidos blandos como

leiomioma, fibrosarcoma, angiosarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica e histiocitoma fibroso maligno; las líneas de liposarcomas cultivadas *in vitro* y tratadas con pioglitazona adoptaron una morfología y expresión de genes característica de adipocitos que se mantuvo luego de la suspensión de la sustancia (44). En un estudio piloto en el que se administró troglitazona durante seis semanas a tres pacientes con liposarcomas de alto y mediano grado de malignidad, se encontraron cambios histológicos y bioquímicos sugestivos de diferenciación celular, comparando el tejido tumoral antes y después de la administración de esta TZD (45). En tumores humanos de colon y en líneas celulares de cáncer de colon se ha observado una alta expresión de los PPAR γ ; la activación de tales receptores inhibe el crecimiento de estas líneas celulares y altera su morfología y expresión genética hacia un patrón de maduración (46). A pesar de esto, también existen reportes contradictorios; se ha observado en ratones genéticamente predispuestos a neoplasia intestinal, un modelo de la poliposis adenomatosa familiar, incremento en el tamaño y frecuencia de los pólipos con agonistas de los PPAR γ (47). Otras investigaciones han mostrado cómo la activación con agonistas de los PPAR γ , produce inhibición de la angiogénesis y está bien establecido que el crecimiento tumoral y las metástasis dependen de la formación de nuevos vasos sanguíneos (48).

Aunque aún es pobre (y en algunos casos contradictoria) la evidencia para extrapolar al tratamiento clínico del cáncer en seres humanos la información obtenida en estudios *in vitro*, en modelos animales o en casos anecdóticos, es indudable que el conocimiento derivado de la investigación de las relaciones de los PPAR con los fenómenos neoplásicos aportará, de una u otra forma, herramientas valiosas para una mejor comprensión y manejo de este problema.

CONCLUSIONES

AHORA SE SABE QUE LOS FIBRATOS y las TZD median sus efectos a través de los llamados PPAR α y γ , respectivamente. Estos receptores tienen efectos pleiotrópicos sobre el metabolismo de lípidos intra y extracelularmente y en la homeostasis de la glucosa. Recientemente, este grupo de receptores ha emergido desde su papel limitado en el metabolismo a una función más amplia en el control transcripcional de numerosos procesos celulares, con implicaciones en el control del ciclo celular, la carcinogénesis, la inflamación, la aterosclerosis y la inmunomodulación; así se ha expandido el campo de investigación. No solamente se ha refinado el conocimiento parcial de los PPAR sino que se aclararon los mecanismos de acción de fármacos antiguos y ahora es más comprensible su función integradora, como moléculas que ligan varias rutas transductoras de señales y coordinan la homeostasis global de múltiples procesos bioquímicos. Todo esto ayudará a conocer mejor los aspectos fisiopatológicos de varios trastornos del metabolismo, favorecerá la utilización de los medicamentos actuales con una base racional, fomentará el desarrollo de nuevos fármacos y posibilitará la intervención terapéutica con estas mismas sustancias en otras enfermedades.

SUMMARY

PHARMACOLOGIC IMPLICATIONS OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS (PPAR)

PPAR are a group of proteins, members of the receptors located within the nucleus. These receptors modulate DNA transcriptional activity by binding to specific response elements on target genes. To date, three main types of PPAR have been

identified designed α , δ and γ ; these receptors are involved in the regulation of different metabolic processes, being the group of receptors more intensely studied.

PPAR α are greatly involved in both catabolism of fatty acids and transport of extracellular lipids; fibrates, their agonists, are of proved usefulness in some dyslipidemias. Thiazolidinediones used as antihyperglycemic agents are PPAR γ agonists, but their relationship with carbohydrate metabolism is not yet clear; nevertheless, their use in the management of type 2 diabetes mellitus is of increasing importance. On the other hand, non-steroidal anti-inflammatory agents are somehow related with PPAR δ functions; up to date a molecular and epidemiologic relationship of these drugs and receptors with colon cancer has been established.

BIBLIOGRAFÍA

1. VAMECO J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.
2. CORTON JC, ANDERSON SP, STAUBER A. Central role of peroxisome proliferator-activated receptors in the actions of peroxisome proliferators. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 491-518.
3. GONZÁLEZ, FJ, PETERS JM, CATTLEY RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1.702-1.709.
4. ISSEMAN I, GREEN S. Activation of a number of the steroid receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645-650.
5. GREEN S, TUGWOOD JD, ISSEMAN I. The molecular mechanism of peroxisome proliferator action: a model for species differences and mechanistic risk assessment. *Toxicol Lett* 1992; 64-65: 131-139.

6. BARDOT O, ALDRIDGE TC, LATRUFFE N, GREEN S. PPAR-RXR heterodimer activates a peroxisome proliferator response element upstream of the bifunctional enzyme gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 37-45.
7. STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, SCHOONJANS K, LEITERSDORF E, FRUCHART JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2.088-2.093.
8. YU K, BAYONA W, KALLEN CB, HARDING HP, RAVERA CP, McMahon G, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem* 1995; 270: 23.975-23.983.
9. LEHMANN JM, MOORE LB, SMITH-OLIVER TA, WILKISON WO, WILLSON TM, KLIEWER S. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12.953-12.956.
10. WILLSON TM, BROWN PJ, STERNBACH DD, HENKE BR. The PPARs: From orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43: 527-550.
11. OLEFSKY JM, SALTIEL AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 362-368.
12. DOWELL P, ISHMAEL JE, AVRAM D, PETERSON VJ, NEVRIVY DJ, LEID M. Identification of nuclear receptor corepressor as a peroxisome proliferator-activated receptor alpha interacting protein. *J Biol Chem* 1999; 274: 15.901-15.907.
13. MARTIN G, POIRIER H, HENNUYER N, CROMBIE D, FRUCHART JC, HEYMAN RA, et al. Induction of the fatty acid transport protein 1 and acyl-CoA synthase genes by dimer-selective retinoids suggests that the peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimer is their molecular target. *J Biol Chem* 2000; 275: 12.612-12.618.
14. PALMER CN, HSU MH, GRIFFIN HJ, JOHNSON EF. Novel sequence determinants in peroxisome proliferator signaling. *J Biol Chem* 1995; 270: 16.114-16.121.
15. KERSTEN S, DESVERGNE B, WAHLI W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421-424.
16. LINN O, RUUSKA SE, SHAW NS, DONG D, NOY N. Ligand selectivity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochemistry* 1999; 38: 185-190.
17. LEHMANN JM, LENHARD JM, OLIVER BB, RINGOLD GM, KLIEWER SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997; 272: 3.406-3.410.
18. DELERIVE P, DE BOSSCHER K, BESNARD S, VANDEN BERGHE W, PETERS JM, GONZALEZ FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 32.048-32.054.
19. 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.
20. LEMBERGER T, SALADIN R, VAZQUEZ M, ASSIMACOPOULOS F, STAELS B, DESVERGNE B, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. *J Biol Chem* 1996; 271: 1.764-1.769.
21. BRANDT JM, DJOUADI F, KELLY DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 1998; 273: 23.786-23.792.
22. PETERS JM, HENNUYER N, STAELS B, FRUCHART JC, FIEVET C, GONZALEZ FJ, et al. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 27.307-27.312.

23. HERTZ R, BISHARA-SHIEBAN J, BAR-TANA J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995; 270: 13.470-13.475.
24. VU-DAC N, CHOPIN-DELANNOY S, GERVOIS P, BONNELYE E, MARTIN G, FRUCHART JC, et al. The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptor alpha and Rev-erb alpha mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *J Biol Chem* 1998; 273: 25.713-25.720.
25. HEGARDT FG. Transcriptional regulation of mitochondrial HMG-CoA synthase in the control of ketogenesis. *Biochimie* 1998; 80: 803-806.
26. RODRIGUEZ JC, GIL-GOMEZ G, HEGARDT FG, HARO D. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates induction of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by fatty acids. *J Biol Chem* 1994; 269: 18.767-18.772.
27. KOCKX M, PRINCEN HM, KOOISTRA T. Fibrate-modulated expression of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein A-I in cultured cynomolgus monkey hepatocytes –role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Thromb Haemost* 1998; 80: 942-948.
28. STAELS B, KOENIG W, HABIB A, MERVAL R, LEBRET M, TORRA IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR alpha but not by PPAR gamma activators. *Nature* 1998; 393: 790-793.
29. HE TC, CHAN TA, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. PPAR delta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999; 99: 335-345.
30. WU GD. A nuclear receptor to prevent colon cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 651-653.
31. SHAO D, RANGWALA SM, BAILEY ST, KRAKOW SL, REGINATO MJ, LAZAR MA. Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR-gamma. *Nature* 1998; 396: 377-380.
32. UPPENBERG J, SVENSSON C, JAKI M, BERTILSSON G, JENDEBERG L, BERKENSTAM A. Crystal structure of the ligand binding domain of the human nuclear receptor PPAR gamma. *J Biol Chem* 1998; 273: 31.108-31.112.
33. WERMAN A, HOLLENBERG A, SOLANES G, BJORBAEK C, VIDAL-PUIG AJ, FLIER JS. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). Differential activity of PPAR gamma1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20.230-20.235.
34. LOWELL BB. PPAR gamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 1999; 99: 239-242.
35. 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: 12.953-12.956.
36. BARROSO I, GURNELL M, CROWLEY VE, AGOSTINI M, SCHWABE JW, SOOS MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880-883.
37. FAJAS L, AUBOEUF D, RASPE E, SCHOONJANS K, LEFEBVRE AM, SALADIN R, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 18.779-18.789.
38. BAILEY C. Potential new treatments for type 2 diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 21: 259-265.
39. RIBON V, JOHNSON JH, CAMP HS, SALTIEL AR. Thiazolidinediones and insulin resistance: peroxisome proliferator activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14.751-14.756.
40. WU Z, XIE Y, MORRISON RF, BUCHER NL, FARMER SR. PPAR gamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest* 1998; 101: 22-32.
41. KALLEN CB, LAZAR MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5.793-5.796.
42. BURANT CF, SREENAN S, HIRANO K, TAI TA, LOHMILLER J, LUKENS J, et al. Troglitazone action is independent of adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100: 2.900-2.908.

43. PETERS JM, AOYAMA T, CATTLEY RC, NOBUMITSU U, HASHIMOTO T, GONZALEZ FJ. Role of PPAR alpha in altered cell cycle regulation in mouse liver. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1.989-1.994.
44. 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.
45. DEMETRI GD, FLETCHER CD, MUELLER E, SARRAF P, NAUJOKS R, CAMPBELL N, et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3.951-3.956.
46. SARRAF P, MUELLER E, JONES D, KING FJ, DEANGELO DJ, PARTRIDGE JB, et al. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR gamma. *Nat Med* 1998; 4: 1.046-1.052.
47. SAEZ E, TONTONOZ P, NELSON MC, ALVAREZ JG, MING UT, BAIRD SM, et al. Activators of the nuclear receptor PPAR gamma enhance colon polyp formation. *Nat Med* 1998; 4: 1.058-1.061.
48. XIN X, YANG S, KOWALSKI J, GERRITSEN ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274: 9.116-9.121.

