

**RECEPTORS ACTIVATS PER
PROLIFERADORS PEROXISÒMICS.
EL BIG BANG DELS RECEPTORS NUCLEARS
EN FARMACOLOGIA**

Discurs d'ingrés del
Dr. Joan Carles Laguna Egea
com a Acadèmic Corresponent de la
Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona
celebrat el dia 2 de juny de 2003

Barcelona
2003

**Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i senyors,
Estimats amics i familiars,**

És per a mi un gran honor trobar-me entre tots vostès aquest vespre per participar, en aquest cas com un dels protagonistes, en el solemne acte en què seré acollit com a acadèmic corresponent d'aquesta il·lustre corporació. En aquest tipus d'actes és preceptiu iniciar el parlament amb un agraïment a totes aquelles persones que n'han fet possible la realització. Començaré doncs el meu discurs pels agraïments; però no tant per tradició, sinó per convicció que això és el mínim que l'ètica em demana.

Evidentment, el meu primer sentiment d'agraïment és per a tots els membres d'aquesta corporació que avui m'acull al seu si i d'una manera especial per al Dr. Tomàs Adzet Porredon, que ha tingut la deferència de fer el discurs de la meva acollida acadèmica. Dr. Adzet, potser vostè es recordarà que fa aproximadament 22 anys em va fer una pregunta a l'antiga aula del llavors Departament de Farmacognòsia i Farmacodinàmia de la Facultat de Farmàcia de Barcelona: "Si entres a fer la tesina de llicenciatura al Departament, en què t'agradaria treballar, en Farmacognòsia o en Farmacodinàmia?" Jo vaig contestar, textualment, que m'agradaven molt les plantes, però que el que jo volia era treballar amb rates, fer experimentació amb fàrmacs i estudiar com actuaven. El Dr. Adzet em va contestar que no em preocupés, que si era escollit treballaria en Farmacologia. Bé, fa precisament 22 anys que treballo amb rates i estudio com actuen els fàrmacs; i vull aprofitar aquesta solemne ocasió per reconèixer públicament que, en part, això ha estat possible gràcies al seu recolzament cap a la meua persona, el meu treball i el meu equip d'investigació. Una altra mostra d'aquesta consideració és que fos el Dr. Adzet un dels que proposaren la meua candidatura com a acadèmic corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Igualment, voldria agrair a dos il·lustres acadèmics més, els Drs. Josep Iglesias i Jordi Camarasa, el fet que també proposessin la meua candidatura. A més a més de compartir tots aquests anys de treballar conjuntament a la Facultat de Farmàcia, el Dr. Camarasa de manera especial va ser codirector, juntament amb el Dr. Adzet, de la meua tesi doctoral, i em va ensenyar a obrir algunes portes importants del món universitari.

També vull expressar el meu agraïment a tots aquells companys de la Unitat de Farmacologia, tesinands, doctorands, professors, que m'han donat suport durant aquests anys i que m'han brindat el preuat regal de la seva amistat. Aquest agraïment és extensiu tant a aquells que ja no treballen a la Universitat, com poden ser els Drs. Miquel Puigmacià i Rosa Coll, com a aquells que avui en dia em fan costat al laboratori. Especialment, vull reconèixer el privilegi que representa treballar amb els Drs. Marta Alegret, Manel Merlos, Rosa Maria Sánchez i Manel Vázquez, sense l'ajut constant dels quals, tant professional com personal, jo no hauria estat capaç de realitzar la tasca d'investigació desenvolupada fins ara.

Aquest ràpid recorregut professional i acadèmic no pot finalitzar sense una expressió de reconeixement i agraïment a aquells professors i investigadors d'altres departaments i institucions que, durant aquests anys, m'han acollit i m'han brindat els seus coneixements i la seva amistat. Em refereixo, entre d'altres, al Dr. Carles Ciutat, de la Universitat de Barcelona; als Drs. Emili Ros i Daniel Zambón, de la Clínica de Lípids de l'Hospital Clínic de Barcelona, i al Dr. Dominick L. Cinti, del University of Connecticut Health Center.

La força de tota persona es nodreix de l'amor que ininterrompudament li dispensen els seus éssers estimats, amics i familiars. És materialment impossible que avui pugui fer honor a tots aquells que m'han donat el seu amor, però no acabaré aquests agraïments sense fer menció dels meus estimats pares, que per desgràcia avui no poden ser entre tots nosaltres; i de les dues dones del meu cor, la meua esposa Àngela i la meua filla Júlia. Com deia Steve Wonder, elles són el sol de la meua vida.

Per entrar ja directament en matèria, he de dir que, realment, no m'ha estat difícil trobar el tema sobre el qual construir el meu discurs d'ingrés en aquesta Reial Acadèmia. Això ha estat així per dues raons: en primer lloc, el tema sobre el qual us parlaré a continuació, relacionat amb un tipus específic de receptors farmacològics, els receptors nuclears, és el tema central a què s'ha abocat el meu treball de recerca durant els últims dotze anys. Evidentment, aquesta és una raó pràctica que facilita la meua feina de documentació i redacció i em permet parlar sobre un tema que m'agrada, en què em trobo còmode i, si més no, que conec amb una certa profunditat. La segona raó no és tan egoista, si se'm permet l'expressió, com la primera, i rau en el fet de la importància actual i futura que aquests tipus de receptors presenten en el món de la farmacologia.

Hem acabat el segle passat amb la seqüenciació del genoma humà i amb el desenvolupament vertiginós de tots els vessants de les ciències de la vida relacionats d'alguna manera amb la biologia molecular. Avui en dia es parla insistentment, fins i tot en els mitjans de comunicació generalistes, de noves branques de la ciència com poden ser la Teràpia Gènica o la Genòmica Funcional. Doncs bé, paral·lelament al desenvolupament d'aquestes disciplines, dintre el que podríem considerar com a Farmacologia clàssica, els avenços biotecnològics de les últimes dècades han permès aprofundir d'una forma abans inimaginable en el coneixement d'un tipus de receptors, els receptors nuclears, que es troben directament implicats en el control i la regulació de l'expressió gènica en els nostres organismes. M'atreviria a augurar que, en un futur pròxim, un dels camps més fructífers de la farmacologia, i en què apareixeran nombroses molècules amb aplicacions terapèutiques, serà el del disseny i síntesi de compostos que actuïn com a lligands específics dels diversos receptors nuclears. Doncs bé, a continuació us parlaré amb un cert detall d'un tipus específic d'aquests receptors nuclears, els receptors activats per proliferadors peroxisòmics o PPAR.

Receptors activats per proliferadors peroxisòmics
El Big Bang dels receptors nuclears en Farmacologia

Nombrosos estudis epidemiològics i d'intervenció han permès confirmar que les dislipidèmies són un dels principals factors de risc modificables que condicionen l'aparició i progressió de l'arteriosclerosi i les malalties cardiovasculars associades. Avui en dia, no hi ha cap dubte sobre el paper determinant de la hipercolesterolèmia, bàsicament en forma de colesterol LDL, com a factor de risc cardiovascular; i són cada vegada més sòlides les dades que relacionen l'aparició d'una malaltia cardiovascular amb la hipertrigliceridèmia moderada i, sobretot, amb la hipoalfalipoproteinèmia associada (concentració anormalment baixa de colesterol HDL).

El grup farmacològic dels derivats de l'àcid fibríic o fibrats s'ha utilitzat en terapèutica durant les últimes tres dècades per al tractament de les dislipidèmies. Els fàrmacs d'aquest grup, bezafibrat, fenofibrat i gemfibrozil, principalment, posseeixen un efecte hipotrigliceridèmic marcat, incrementen acusadament el colesterol HDL i manifesten un efecte variable sobre les concentracions de colesterol LDL, encara que, en qualsevol cas, sempre modifiquen el patró d'LDL circulant cap a formes de baixa densitat i gran volum, que presenten una aterogenicitat menor.

Alguns estudis d'intervenció com ara el *Helsinki Heart Study* o HHS i el *Veterans Affairs Cooperative Studies Program-High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* o VA-HIT, finalitzat recentment, han demostrat que la utilització terapèutica dels fibrats, almenys en el cas del gemfibrozil, és capaç de reduir la mortalitat cardiovascular tant en prevenció primària com secundària. Igualment, altres estudis, com ara el *Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Prevention Study* o BECAIT, indiquen que els fibrats, en aquest cas el bezafibrat, són capaços de reduir la progressió de la placa d'ateroma. Tots aquests efectes beneficiosos dels fibrats es manifesten associats a un perfil de seguretat més que acceptable, almenys pel que fa als tres fibrats citats anteriorment, que són els que s'utilitzen majoritàriament en la pràctica clínica actual.

Tanmateix, fins fa relativament molt poc temps, desconeixiem quin era el mecanisme molecular responsable de l'aparició dels efectes farmacològics dels fibrats. Sí que es coneixia que els fibrats, administrats a rosegadors, majoritàriament rata i ratolí, induïen

de forma intensa la proliferació de diversos orgànuls cel·lulars als hepatòcits, així com n'incrementaven les activitats enzimàtiques associades. Atès que els peroxisomes són, amb diferència, els orgànuls més afectats pel fenomen proliferatiu, tant els fibrats com altres compostos amb propietats similars van rebre el nom genèric de *proliferadors peroxisòmics*. Aquest panorama va canviar radicalment el 1990, any en què Isseman i Green identificaren el primer receptor nuclear activat per proliferadors peroxisòmics. Aquell receptor és el que avui coneixem com a *receptor activat per proliferadors peroxisòmics alfa* o PPAR α , de l'anglès *peroxisome proliferator-activated receptor*, classificat com a NR1C1, i que és el responsable de l'aparició de la majoria dels efectes farmacològics atribuïbles als fibrats. En els anys subseqüents, s'han identificat dos receptors més que pertanyen a la mateixa subfamília: els receptors PPAR β/δ , classificat com a NR1C2, i PPAR γ , classificat com a NR1C3. Es pot afirmar sense cap mena de dubte que el coneixement dels receptors nuclears en general i dels PPAR en particular, així com de les seves implicacions fisiopatològiques, ha estat un dels camps de la Farmacologia de desenvolupament més vertiginós, inesperat i sorprenent dels últims anys.

Els PPAR i tots els membres de la superfamília dels receptors nuclears coneguts, una cinquantena en aquest moment, es troben relacionats filogenèticament. L'alineament i la comparació de les seqüències d'unió al DNA i al lligand de tots els receptors nuclears coneguts, ja siguin amb lligands identificats o sense (aquests darrers es coneixen amb el nom de *receptors orfes*), han permès elaborar l'arbre filogenètic d'aquesta superfamília de proteïnes i establir les interrelacions evolutives entre els seus membres. Sembla que aquest tipus de receptors apareixen de forma molt primerenca en el procés evolutiu, ja que es troben presents en tots els filums dels metazous. Probablement, l'elevat nombre de receptors nuclears existents es deu a dues onades massives de duplicació gènica. La primera va ocórrer abans de la divergència entre artròpodes i vertebrats, i va generar els ancestres dels principals membres de la família dels receptors nuclears: com el mateix PPAR i els receptors RAR (o receptors dels àcids retinoics); i l'RXR (o receptor de l'àcid 9-*cis*-retinoic o, de forma genèrica, dels retinoides). La segona onada de duplicació gènica es va produir exclusivament en els vertebrats i va conduir a la diversificació de les diferents famílies de receptors nuclears, amb l'aparició de les isoformes que avui coneixem, com ara els receptors PPAR α , β i γ . En funció de les relacions evolutives,

avui en dia s'han establert sis grups de receptors nuclears. Els receptors PPAR pertanyen al grup 1, conjuntament amb els receptors RAR, VDR (o receptors de la vitamina D) i TR (o receptors de les hormones tiroïdals), entre d'altres. Tota la informació recopilada indica, com a hipòtesi més versemblant, que el receptor nuclear ancestral, primitiu, era un autèntic receptor orfe i que, a partir de les duplicacions gèniques i de manera independent d'aquestes, durant els últims 600 milions d'anys els diversos receptors nuclears han anat adquirint la capacitat de reconèixer lligands amb menys o més especificitat mitjançant mutacions successives i acumulatives.

Característiques generals dels PPAR

Els PPAR són típics receptors nuclears que actuen com a factors de transcripció, modulant l'expressió gènica únicament quan són activats per unió a lligands específics. Les tres isoformes de PPAR comparteixen una estructura i organització funcional similars a les d'altres receptors nuclears, i presenten quatre dominis principals: 1. un domini A/B o aminoterminal, que conté una zona amb activitat de transactivació independent de la unió al lligand, denominada zona AF-1; 2. un domini C que conté una zona d'unió al DNA o zona DBD (de l'anglès *DNA binding domain*); 3. un domini D, que facilita la unió a cofactors implicats en el control de l'activitat transcripcional del receptor; i, finalment, 4. un domini E/F carboxiterminal que presenta dues zones d'extrema importància: una zona d'unió al lligand o LBD (de l'anglès *ligand binding domain*) i una zona AF-2 amb activitat de transactivació dependent de la unió al lligand i que també participa de manera determinant en el reclutament de cofactors de transcripció.

Igualment, les tres isoformes de PPAR sempre s'uneixen al DNA formant heterodímers amb un altre receptor nuclear, el receptor activat per l'àcid 9-*cis*-retinoic o RXR, sempre de manera que el PPAR es troba unit a l'extrem 5'-terminal i l'RXR, a l'extrem 3'-terminal. El receptor PPAR γ pot unir-se també com a homodímer, segons la proporció existent en una determinada cèl·lula entre aquest receptor i el receptor RXR. La zona del gen diana a què s'uneixen els receptors PPAR es denomina PPRE (de l'anglès *peroxisome proliferator response element*) o element de resposta a proliferadors peroxisòmics,

i presenta una seqüència consens 5'-AGGTCA-3', en forma de repetició directa separada per un nucleòtid (DR1) o, en rares ocasions, dos nucleòtids (DR2). L'existència de petites desviacions respecte a la seqüència de consens pot comportar una afinitat més gran' del PPRE per al PPAR α o per al PPAR γ (figura 1).

S'han descrit nombrosos gens implicats en el metabolisme lipídic que presenten un o diversos PPRE en els seus promotors. Hi ha gens diana dels PPAR presents tant en rutes de catabolisme d'àcids grassos com en els mecanismes del seu transport i emmagatzematge. El primer PPRE que es va caracteritzar va ser el que es va trobar a la regió promotora del gen que codifica l'acil-CoA-oxidasa o ACO, enzim limitant en el procés de oxidació β peroxisòmica d'àcids grassos. A més de l'ACO, són gens diana dels PPAR: l'acil-CoA-sintetasa, que activa els àcids grassos a la seva forma de derivats CoA; la deshidrogenasa d'àcids grassos de cadena mitjana o MCAD, implicada en la oxidació β mitocondrial d'àcids grassos; la carnitina-palmitoiltransferasa o CPT-I, implicada en l'entrada d'àcids grassos dins el mitocondri; les proteïnes desacobladores o UCP; l'acil-CoA-tioesterasa, que promou la hidròlisi dels derivats CoA a la seva forma lliure; la hidroximetilglutaril-CoA-sintasa, enzim limitant del procés de cetogènesi; la translocasa d'àcids grassos (denominada FAT o, més comunament CD36), proteïna que facilita la captació, entre altres molècules, d'àcids grassos per a les cèl·lules; la proteïna adipocítica d'unió a àcids grassos o ap2, que facilita la vehiculació d'aquests àcids cap als peroxisomes i els mitocondris, i, per finalitzar aquest recull, la fosfoenolpiruvat-cinasa, enzim implicat en el procés de gliceroneogènesi. El gran nombre de gens que contenen un PPRE en el seu promotor indica el paper crucial que tenen els PPAR com a mediadors del metabolisme lipídic intracel·lular. A més a més, també es troben implicats en el metabolisme extracel·lular, ja que s'han identificat com a gens diana d'aquests receptors els gens que codifiquen per a les apolipoproteïnes A-I, A-II, C-III i per a l'enzim lipoproteïna-lipasa, responsable de la hidròlisi dels triglicèrids circulants.

Els receptors PPAR presenten uns requeriments molt laxos respecte a les característiques estructurals dels seus lligands específics, probablement a causa del gran volum de la seva cavitat d'unió al lligand (uns 1.300 Å). Els proliferadors peroxisòmics (com els fibrats hipolipemians) i d'altres xenobiòtics (com ara pesticides i agents plastificants)

produeixen els seus efectes mitjançant l'activació de la isoforma PPAR α . La majoria d'aquests compostos són molècules amfipàtiques que contenen un nucli hidrofòbic unit a una funció àcida. Aquesta funció àcida és essencial per a l'activitat del lligand i normalment consisteix en un grup carboxil o en un grup metabòlicament transformable en carboxil. La recerca d'activadors naturals del PPAR α va demostrar per primera vegada que els àcids grassos poden activar els receptors PPAR i, per tant, poden actuar com a reguladors metabòlics, de manera que modulen l'activitat transcripcional de diversos factors de transcripció i l'expressió de diferents gens. Els àcids grassos insaturats, monoinsaturats i poliinsaturats, s'uneixen als tres tipus de PPAR, però presenten una major afinitat pel PPAR α , almenys a concentracions fisiològiques. El PPAR α té preferència pels àcids grassos insaturats de 18 àtoms de carboni (C18), especialment pels àcids oleic (C18:1), linoleic (C18:2) i linolènic (C18:3). Per contra, els àcids grassos saturats, els insaturats de cadena molt llarga i els àcids grassos de cadena curta (menys de 10 carbonis) són lligands amb poca afinitat pel receptor PPAR α . L'excepció és l'àcid fitànic, un derivat isoprenoide ramificat i saturat, que prové de la dieta i que presenta una elevada afinitat pel PPAR α . L'activitat d'aquest receptor també es veu estimulada per eicosanoides, com ara l'àcid 8(S)-hidroxieicosatetraenoic i el leucotriè B4, per l'àcid eicosatetraenoic o ETYA, un anàleg estructural de l'àcid araquidònic, i per la carbaprostaciclina i determinats fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals, com són l'ibuprofèn o la indometacina. Tot i que el PPAR β pot ser activat per lligands comuns de PPAR, encara falta per trobar el seu lligand endogen que s'hi uneixi amb afinitat elevada. L'àcid erúdic (C22:1), un àcid gras de cadena molt llarga, presenta més afinitat per aquesta isoforma de PPAR que per les altres dues. La mateixa situació succeeix amb un derivat no metabolitzable de l'àcid palmític, l'àcid bromopalmític. S'han trobat diferents lligands sintètics del PPAR β que tenen una afinitat moderada o alta, però que no són selectius per a aquesta isoforma, com és el cas del mateix fàrmac bezafibrat (el compost GW 2433) i, més recentment, una sèrie nova de derivats dels fibrats amb activitat específica en humans sobre el PPAR β , com és el compost L-165041. En el cas del PPAR γ , els seus lligands naturals són àcids grassos, com ara l'àcid araquidònic, i derivats metabòlics d'aquests àcids, com els àcids 9-hidroxidecanoic o 9-HODE i 13-hidroxidecanoic o 13-HODE, que són productes d'oxidació presents a les LDL modificades, i la 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂. Entre els lligands de síntesi hi ha la família de les tiazolidindiones hipoglucèmies i altres compostos derivats de

lia de les tiazolidindiones hipoglucemiantes i altres compostos derivats de l'estructura de la tirosina. La unió del PPAR γ als seus lligands específics indueix la ubiquitinació del mateix receptor i la seva degradació per proteosomes. S'ha d'indicar que la capacitat transcripcional dels receptors PPAR es pot veure modulada també per processos de fosforil·lació. Així, en el cas del PPAR γ , la fosforil·lació del receptor a la zona AF-1 mitjançant proteïna-cinases activades per mitògens o MAPK condueix a una reducció de la seva activitat transcripcional (figura 1)

El PPAR α s'expressa majoritàriament al fetge i, en menor proporció, al cor, al ronyó, al múscul esquelètic i a l'intestí; en el cas particular de la rata també es troba abundantment en el teixit adipós bru. En tots aquests teixits, el PPAR α es troba directament implicat en el control de l'expressió de gens que codifiquen proteïnes i enzims clau del metabolisme energètic, especialment en aquells que estan relacionats amb el catabolisme dels àcids grassos. El PPAR γ s'expressa bàsicament al teixit adipós, tant al bru com al blanc, així com a les cèl·lules progenitores del moll de l'os; en menor proporció, també es localitza a la musculatura estriada. El PPAR γ controla l'expressió de gens implicats en la diferenciació cel·lular d'adipòcits i cèl·lules sanguínies, i també en el control de la utilització metabòlica de la glucosa. En l'ésser humà, la utilització diferencial de la zona promotora del gen *PPAR γ* origina tres espècies diferents d'mRNA, denominades PPAR γ 1, PPAR γ 2 i PPAR γ 3. La isoforma PPAR γ 1 presenta una expressió reduïda, però de distribució ampla en diferents tipus cel·lulars de l'organisme, com cèl·lules endotelials, monocítiques, musculars llises, epitelials, etc. Per contra, les isoformes PPAR γ 2 i PPAR γ 3 s'expressen de forma intensa quasi exclusivament en el teixit adipós. Curiosament, les isoformes PPAR γ 1 i PPAR γ 3 es tradueixen en una proteïna idèntica, mentre que la isoforma PPAR γ 2 origina una proteïna que conté 28 aminoàcids addicionals a l'extrem N-terminal. No sembla que existeixin diferències funcionals entre ambdues proteïnes. El PPAR β és la isoforma de PPAR sobre la qual tenim menys informació. Es troba àmpliament distribuïda en tot l'organisme, especialment en el múscul esquelètic, la placenta, l'intestí i el cervell, on és la isoforma predominant de PPAR. El seu paper fisiològic és molt poc conegut (figura 2).

D'altra banda, tant el PPAR α com el PPAR γ s'expressen en cèl·lules endotelials, cèl·lules musculars llises i macròfags localitzats a les parets vasculares. Igualment, s'ha detectat la presència d'ambdues isoformes en, aproximadament, el 60 % de les plaques ateroscleròtiques presents a les artèries coronàries i caròtides humanes.

La selectivitat d'acció d'una determinada isoforma de PPAR en un teixit en particular de l'organisme no ve determinada únicament pel major o menor grau d'expressió d'aquesta isoforma, sinó per un factor que és igual d'important: el grau d'expressió dels coactivadors i corepressors de la transcripció que col·laboren en la manifestació de l'activitat PPAR. La repressió de l'activitat transcripcional normalment es produeix en absència de lligand o bé per la presència d'un antagonista; en aquesta situació el receptor adopta una conformació que afavoreix la seva unió als corepressors i, d'aquesta manera, se'n impedeix la interacció amb la maquinària transcripcional bàsica. Alguns corepressors típics que interaccionen amb els PPAR són l'N-CoR o *nuclear receptor corepressor* i l'SMRT o *silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor*. Al contrari, la unió del lligand al receptor nuclear afavoreix una conformació que permet que interaccioni amb proteïnes coactivadores. Després de la unió dels coactivadors, l'activitat intrínseca histona-acetiltransferasa d'aquestes proteïnes produeix una modificació de l'estructura de la cromatina que fa que el DNA sigui més accessible a l'RNA-polimerasa i s'iniciï la transcripció gènica. Entre els coactivadors que interaccionen amb els PPAR destaquen l'SRC-1 o *steroid receptor coactivator-1* i el CBP/p300. Així doncs, el fet que en un determinat teixit es manifesti l'activitat PPAR dependrà de la interacció de nombrosos factors, entre els quals destacarem: el tipus de lligand, les proporcions relatives de les diverses isoformes de PPAR i RXR, la presència de determinats corepressors o coactivadors, la presència de gens amb PPRE en els seus promotors i la quantitat relativa en el teixit d'altres receptors nuclears que puguin interferir en la unió del PPAR al seu element de resposta. Aquesta mera enumeració és suficient per posar de manifest l'extrema complexitat dels sistemes mediat per receptors nuclears i els reptes que suposen el seu estudi i comprensió.

Funcions conegudes dels PPAR a l'organisme

PPAR γ : D'entre les funcions conegudes d'aquesta isoforma de PPAR es pot destacar el fet que és un factor determinant en el procés d'adipogènesi, i que la seva activitat és imprescindible per a la transformació de preadipòcits en adipòcits madurs, metabòlicament actius. Igualment, el PPAR γ participa en la maduració de cèl·lules mieloides precursoras en macròfags residents, i en la captació de lipoproteïnes que fan aquests macròfags. Aquest fenomen queda compensat per l'increment de l'efluxió de colesterol dels macròfags, produïda mitjançant l'increment de l'expressió de la proteïna transportadora de colesterol ABCA1. Finalment, en nombrosos clons de cèl·lules canceroses no diferenciades, l'activació del PPAR γ és capaç d'interrompre el cicle cel·lular i de permetre la diferenciació cel·lular. L'activació metabòlica del teixit adipós mitjançant l'activació del PPAR γ és la raó bàsica per la qual s'utilitzen els agonistes de PPAR γ (les tiazolidinones o glitazones) com a anti-diabètics orals.

PPAR β : Es coneix molt poc sobre les funcions fisiològiques d'aquesta isoforma. Alguns estudis recents indiquen que pot estar implicada en el control de la proliferació de queratinòcits i la regeneració de ferides, la implantació embrionària, els processos de mielinització neuronal i la diferenciació adipocítica, conjuntament amb el PPAR γ .

PPAR α : El PPAR α controla directament els processos de catabolisme d'àcids grassos. La seva activació incrementa l'expressió de proteïnes i enzims involucrats en el transport sanguini d'àcids grassos incorporats a triglicèrids, com ara l'apolipoproteïna C-III i la lipoproteïna-lipasa, en la captació cel·lular dels àcids grassos i la seva oxidació metabòlica en microsomes, peroxisomes i mitocondris. D'altra banda, conjuntament amb el PPAR γ , presenta activitat antiinflamatòria, ja que interfereix amb l'activitat transcripcional de factors com l'NF κ B (*nuclear factor kappa B*), l'STAT (*signal transducer and activator of transcription*) i l'AP-1 (*activating protein-1*), involucrats directament en l'aparició i manteniment dels processos inflamatoris. Finalment, l'activació de PPAR α promou el transport invers de colesterol i, per tant, incrementa, igual que el PPAR γ , l'efluxió de colesterol dels macròfags mitjançant l'augment de l'expressió de la proteïna transportadora de colesterol ABCA1 i l'expressió hepàtica de les apolipoproteïnes

A-I i A-II, constituents de les HDL. El conjunt d'aquestes propietats explica l'activitat hipolipèmia i antiateroscleròtica de fàrmacs com ara els fibrats, que es comporten com a agonistes de baixa afinitat del PPAR α .

Estretament relacionada amb la utilització terapèutica dels agonistes del PPAR α , es troba la controvèrsia sobre la seva possible activitat carcinogènica. El fenomen de proliferació peroxisòmica en rosegadors va associat a l'aparició d'hipertròfia i hiperplàsia hepàtica i, a llarg termini, d'hepatocarcinogènesi. De fet, els proliferadors peroxisòmics es comporten com a carcinògens no genotòxics en rosegadors. L'activació del PPAR α per aquests compostos incrementa l'oxidació peroxisòmica d'àcids grassos, cosa que fa augmentar la producció de H $_2$ O $_2$ i les lesions oxidatives al DNA, incrementa la proliferació hepatocítica i inhibeix l'apoptosi, fenòmens tots ells que afavoreixen l'aparició de clons cancerígens. Les dades existents fins ara indiquen que l'ésser humà és resistent al fenomen de proliferació peroxisòmica. Dels cinc treballs publicats en què s'estudia la proliferació en pacients tractats amb fibrats, únicament en dos d'ells es detecta un lleuger increment en el nombre o el volum peroxisòmic en les biòpsies estudiades. Igualment, la immensa majoria dels estudis de proliferació realitzats en cultius primaris d'hepatòcits humans han proporcionat resultats negatius. Paradoxalment, s'ha pogut identificar la presència de PPAR α i RXR funcionals en els hepatòcits humans, i PPRE a les zones promotores dels gens humans homòlegs a aquells que responen al fenomen proliferatiu en els rosegadors. Afortunadament, els darrers anys han aparegut una sèrie de dades experimentals que indiquen, de manera pràcticament concloent, que l'ésser humà és refractari a la carcinogènesi per agonistes de PPAR α . Els nivells d'expressió de PPAR α en el fetge humà oscil·len entre un 1 % i un 10 % dels que s'han trobat en el fetge de rata o ratolí i un 40 % de la proteïna present correspon a una forma polimòrfica sense activitat transcripcional. El nostre grup d'investigació ha pogut demostrar que la capacitat d'unió per un mateix PPRE de les formes actives de PPAR α és entre tres i quatre vegades més petita en humans que en rates. Igualment, en un estudi clínic publicat recentment hem evidenciat que l'administració de fibrats en dosis terapèutiques durant vuit setmanes no incrementa l'expressió hepàtica d'acil-CoA-oxidasa, marcador reconegut de proliferació peroxisòmica. Com que les dosis de lligands de PPAR α necessàries per produir la proliferació dels peroxisomes als rosegadors són molt superiors

a les que originen l'efecte hipolipemiant, els resultats esmentats abans no es contradueixen amb la reconeguda efectivitat terapèutica d'aquests compostos com a hipolipemians en l'home.

Per acabar, no voldria finalitzar aquest discurs sense comentar dos aspectes de l'estudi dels PPAR que avui en dia són el focus d'una intensa tasca investigadora en què el nostre grup d'investigació participa activament. Em refereixo concretament als fenòmens d'intercomunicació entre els PPAR i altres receptors, i a la participació dels PPAR en el deteriorament metabòlic associat a l'envelliment.

Els receptors nuclears també poden modular l'expressió gènica per mecanismes independents de la seva unió als elements de resposta hormonal, a través de la interferència positiva o negativa de l'activitat d'altres factors de transcripció. Aquest és el cas, que ja hem comentat prèviament, de l'antagonisme dels PPAR amb factors com ara NF κ B, STAT, etc. En els dos últims anys, el nostre grup d'investigació ha pogut demostrar l'existència d'una comunicació positiva a nivell molecular entre els receptors dels dos grups de fàrmacs hipolipemians més utilitzats, els fibrats i les estatines. En models experimentals en animals de laboratori, hem evidenciat que els fibrats produeixen un increment en l'expressió i activitat hepàtiques del factor de transcripció SREBP-2 (*sterol response element binding protein-2*). Aquest factor de transcripció s'activa normalment per la depleció intracel·lular de colesterol i, típicament, és el responsable de les alteracions en l'expressió gènica produïdes per les estatines hipocolesterolemiant. D'aquesta manera, els fibrats són capaços de produir alguns dels efectes característics de les estatines. D'altra banda, i igualment a partir de resultats obtinguts al nostre laboratori, s'ha posat de manifest que l'administració sostinguda d'estatines produeix un increment en l'expressió i activitat hepàtiques del PPAR α , cosa que ha donat lloc a efectes típicament atribuïbles als fibrats. Encara que no coneixem exactament els mecanismes moleculars responsables d'aquests fenòmens, la seva existència podria contribuir a explicar la intensa potenciació dels efectes que es produeix en clínica amb la utilització combinada d'ambdós tipus de fàrmacs, potenciació que afecta no solament els efectes beneficiosos, sinó també els efectes tòxics, com tristament ens ha recordat la retirada del mercat de la cerivastatina per problemes de miotoxicitat.

Ja per finalitzar, vull indicar que uns resultats preliminars que encara no hem publicat indiquen que moltes de les alteracions del metabolisme lipídic que van apareixent progressivament amb l'envelliment són degudes a una manca d'activitat PPAR α hepàtica. Tenim resultats experimentals que demostren que els fibrats són ineficaços com a hipolipemians en rates envellides i que aquest fenomen de resistència adquirida és degut a una dràstica disminució de l'expressió i activitat hepàtiques del PPAR α associada al procés d'envelliment. Si aquesta situació es produeix en l'ésser humà, pot tenir una important repercussió en la presa de determinades decisions terapèutiques.

Això és tot, moltes gràcies.

BIBLIOGRAFIA

A continuació, indico una sèrie de referències bibliogràfiques recents referents a revisions sobre els receptors PPAR, en què es pot trobar de manera detallada la informació proporcionada en el present discurs.

- Barbier O, Pineda-Torra I, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, Staels B (2002) Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **22**: 717-726.
- Berger J, Moller DE (2002) The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med.* **53**: 409-435.
- Cabrero A, Laguna JC, Vázquez M (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor and the control of inflammation. *Cur. Drug Targets Inflamm. Allergy*, **1**: 243-248.
- Fruchart JC, Staels B, Duriez P (2001) PPARs, metabolic disease and atherosclerosis. *Pharmacol. Res.* **44**: 345-352.
- Hi AK, Michalik L, Wahli W (2002) PPARs: transcriptional effectors of fatty acids and their derivatives. *Cell. Mol. Life Sci.* **59**: 790-798.

- Laguna JC (2002) Mecanismo de acción de la rosiglitazona como activador del receptor PPAR γ . *Clin. Invest. Arterioscl.*, 14: 10-16.
- Moore KJ, Fitzgerald ML, Freeman MW (2001) Peroxisome proliferator-activated receptor in macrophage biology: friend or foe? *Cur. Op. Lipidol.* 12: 519-527.
- Pineda-Torra I, Chinetti G, Duval C, Fruchart JC, Staels B (2001) Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice. *Cur. Op. Lipidol.* 12: 245-254.
- Plutzky J (2001) Peroxisome proliferator-activated receptors in endothelial cell biology. *Cur. Op. Lipidol.* 12: 511-518.
- Roglans N, Sánchez RM, Laguna JC (2002) Crosstalk between PPAR α and SREBP transcription factors. Fibrates and Statins meet at the molecular level. En *Recent Research Developments in Molecular Pharmacology*, ed. S.G. Pandalai, aceptado, pendiente de publicación.
- Vázquez M, Laguna JC (2000) Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol. Nutr.*, 47: 301-310.

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR

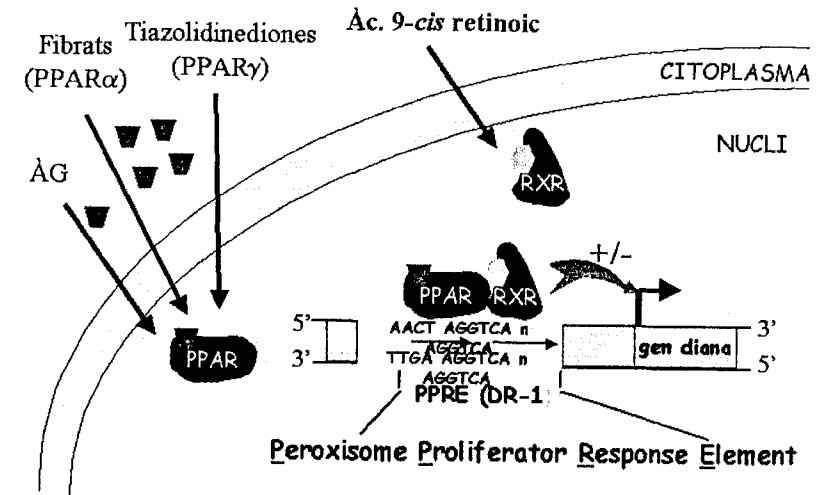


Figura 1*