



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PPARs, SÍNDROME METABÓLICO Y
DISFUNCIÓN VASCULAR**

Autor: Marta Araceli Rojo Villaescusa

Tutor: Sara Benedito Castellote

Convocatoria: Julio

1. Resumen

La elevada incidencia del síndrome metabólico supone un grave problema de salud pública para la sociedad actual. El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cuya definición incluye la obesidad central, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, los elevados niveles de triacilglicéridos y los bajos de lipoproteína de alta densidad. Se considera que una persona padece síndrome metabólico si padece tres de los requisitos mencionados. Este conjunto de condiciones clínicas se relaciona con el desarrollo diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son factores de transcripción activados por ligando. De las tres isoformas conocidas (γ , α , y β/δ), destaca PPAR γ por su función en la regulación de la adipogénesis, del metabolismo de los lípidos y de la homeostasis de la glucosa. Además, se ha demostrado su papel a nivel vascular, donde disminuye el desarrollo de la aterosclerosis y presenta una acción antiinflamatoria. Asimismo, actúa sobre distintos componentes relacionados con la homeostasis vascular como la modulación del estrés oxidativo, el incremento en la acción de la eNOS y la atenuación del sistema renina-angiotensina.

Las tiazolidinedionas (TZD), agonistas sintéticos de PPAR γ son empleadas en el tratamiento de la diabetes tipo II debido a su efecto como sensibilizantes de la insulina y el control de la hiperglucemia. Sin embargo, debido a su capacidad de actuar sobre múltiples vías son consideradas unas de las herramientas más prometedoras para el manejo del síndrome metabólico. No obstante, debido a los efectos secundarios observados en las TZD como el incremento de peso, retención de líquidos o fractura ósea, entre otros, se están investigando nuevas alternativas que mantengan los efectos terapéuticos deseados y eliminen los efectos adversos de los agonistas de PPAR γ actuales. Entre las nuevas estrategias se encuentran el desarrollo de agonistas parciales de PPAR γ o moduladores selectivos de PPAR γ (SPPARMs), agonistas duales PPAR- α/γ , agonistas duales PPAR- δ/γ o PPAR-pan agonistas, siendo una de las áreas más interesantes en investigación el control de las modificaciones postraduccionales sobre PPAR γ .

2. Introducción y antecedentes

2.1. Síndrome metabólico

La incidencia del síndrome metabólico representa un problema global de salud pública, se estima que varía desde un 20% hasta un 27% en países desarrollados, incluso en USA alcanza un 35% (Botta et al., 2018).

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de Reaven o síndrome de resistencia a la insulina fue descrito por primera vez en 1988, se trata de una combinación de factores de riesgo metabólicos los cuales parecen promover de manera directa el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares (Oda, 2018). El conjunto de condiciones clínicas que comprende son obesidad central, hipertensión sistémica, resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica (específicamente hipertrigliceridemia y bajos niveles de la lipoproteína de alta densidad). Se asocia con una aterosclerosis acelerada, consecuencia de un estado inflamatorio crónico y disfunción vascular (McCracken et al., 2018).

Los criterios diagnósticos incluidos en la definición del síndrome metabólico no siempre han sido los mismos ya que han sido desarrollados secuencialmente por diferentes organizaciones, cada una con sus propios requisitos. Finalmente, en 2009, varias asociaciones internacionales realizaron una declaración conjunta denominada *Harmonizing the Metabolic Syndrome* cuyos criterios se recogen en la Tabla 1 (O'Neill y O'Driscoll, 2015). Actualmente, es el criterio mediante el cual se diagnostica el síndrome metabólico. Se considera que una persona padece síndrome metabólico cuando cumple 3 de los 5 criterios recogidos en la Tabla 1.

Componentes	Requerimientos según la armonización del Síndrome metabólico
Obesidad abdominal (WC)	Incremento de la circunferencia abdominal: específica para cada población y país
Europa:	≥94cm en hombres y ≥ 80cm en mujeres
Triglicéridos elevados	>150 mg/dL o recibiendo tratamiento con hipolipemiente
cHDL	<40mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres o en tratamiento con efecto sobre esta alteración
Presión arterial	Presión arterial sistólica ≥130 mmHg y/o Presión arterial diastólica ≥85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Concentración plasmática de la glucosa	Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para hiperglucemia

Tabla 1 . Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (Botta et al.,2018).

La fisiopatología del síndrome metabólico no está clara. Se asocia con la predisposición genética combinada con un estilo de vida sedentario y una dieta con exceso de calorías (Figura 1).

A continuación, se describen las principales alteraciones del síndrome metabólico:

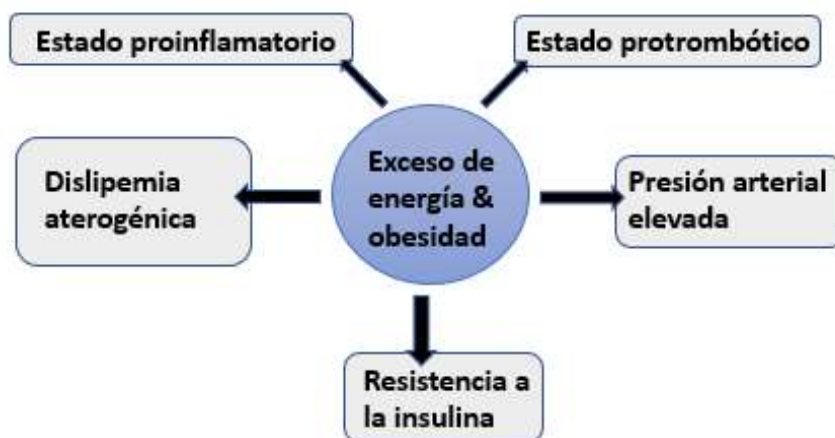


Figura 1. La obesidad y el exceso calórico se relacionan como los principales desencadenantes del síndrome metabólico (Modificado de Grundy, 2016)

2.1.1. Obesidad

La mayoría de las personas con síndrome metabólico son categóricamente obesas (BMI mayor o igual a 30 kg/ m²). Entre ellos, los individuos con obesidad central son más propensos a presentar síndrome metabólico. La grasa en la parte superior puede ser intraperitoneal (visceral) o subcutánea. El exceso de grasa visceral se asocia en gran medida con el síndrome metabólico.

Se piensa que el exceso de grasa en sujetos obesos se distribuye en varios tejidos u órganos, especialmente en músculo e hígado. Esta sobrecarga de grasa en los tejidos es conocida como grasa ectópica. Un mediador entre la grasa del tejido adiposo y la grasa ectópica parecen ser las elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados (NEFA). La grasa ectópica está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina. En el hígado, el exceso de ácidos grasos puede ser oxidado o parcialmente degradado a cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos remanentes pueden ser re-esterificados en triglicéridos los cuales son incorporados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son secretadas a la circulación.

En la otra forma de obesidad, el tejido adiposo se localiza predominantemente en la parte inferior del cuerpo, es la llamada obesidad ginoide o gluteofemoral. Este tipo es

más común en mujeres, pero también puede encontrarse en hombres. Esta forma de obesidad supone una menor prevalencia de síndrome metabólico que la obesidad central, probablemente porque hay una menor tasa de liberación de NEFA a la circulación (Grundy, 2016).

2.1.2. Estado proinflamatorio y protrombótico

El síndrome metabólico es reconocido como un estado proinflamatorio y protrombótico, con el tejido adiposo como el principal causante de esta fisiopatología. El tejido adiposo actualmente se considera como un órgano endocrino y paracrino. Ante un exceso nutricional, los adipocitos desarrollan hipertrofia e hiperplasia, lo que puede conducir a un estado de hipoxia. La hipoxia a su vez puede dar lugar a la necrosis celular, la infiltración de macrófagos y la producción de adipoquinas (McCracken *et al.*, 2018). Entre ellas destacan la adiponectina, interleucina-6, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), resistina, leptina, angiotensinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). La **adiponectina** es una proteína secretada por los adipocitos y cuyas concentraciones plasmáticas se reducen en individuos obesos y diabéticos. Sus niveles están inversamente relacionados con la resistencia a la insulina y se postula que tiene propiedades anti-aterogénicas. La **IL-6** y el **TNF- α** son citoquinas proinflamatorias que pueden contribuir a la resistencia a la insulina y a la inflamación sistémica. La **resistina** es un aparente biomarcador de inflamación y un mediador potencial de las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad. La **leptina** es conocida como la hormona supresora del apetito. La secreción de **angiotensinógeno** puede contribuir a una hipertensión arterial. Por último, la secreción de **PAI-1** podría promover un estado protrombótico. Así, la literatura actual sugiere que estas moléculas podrían influir en el desarrollo de factores de riesgo metabólico, pero aun es necesario que tales acciones sean confirmadas con certeza (Grundy *et al.*, 2016).

Aunque un exceso de tejido adiposo *per se* puede ser responsable de la inflamación en grado bajo, la sobrenutrición independientemente de la obesidad puede dar lugar también a respuestas inflamatorias. Las citoquinas liberadas por el tejido adiposo pueden producir resistencia a la insulina en el músculo esquelético, alterar el eje hipofisario-adrenal y acelerar la pérdida de células β -pancreáticas. Finalmente, la inflamación de bajo grado junto con lesiones ateroscleróticas puede aumentar la probabilidad de la ruptura de la placa, causando un evento cardiovascular agudo (Grundy *et al.*, 2016).

2.1.3. Resistencia a la insulina

Se corresponde con el estado en el cual las células, tejidos u órganos no responden apropiadamente a la insulina endógena o exógena (*Kang et al., 2016*). Cuando el ingreso de nutrientes excede a la demanda metabólica de energía, el desarrollo de la grasa ectópica junto a sus metabolitos y el incremento de los ácidos grasos libres causarían resistencia a la insulina. Al mismo tiempo, en el tejido adiposo se infiltran macrófagos y otras células inmunes por la expresión en los adipocitos de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1, en respuesta a la hipoxia o por la muerte de adipocitos. Los macrófagos liberan citoquinas que también contribuyen a la resistencia a la insulina, principalmente TNF- α e IL-6 (*Rask-Madsen y Kahn, 2012*).

2.1.4. Dislipemia aterogénica

La mayoría de las personas con síndrome metabólico exhiben dislipemia aterogénica. El mayor componente es la elevación de la apolipoproteína B, que es un componente de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y de las VLDL. Otros componentes de dicha dislipemia incluyen niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Los niveles elevados de apolipoproteína B son considerados por muchos la primera causa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las lipoproteínas circulantes se filtran en la pared arterial, donde quedan atrapadas y son modificadas de varias maneras e incorporadas a los macrófagos para formar células espumosas cargadas de lípidos hecho que se considera la primera etapa de aterosclerosis. Al degradarse estas células espumosas, estimulan la reacción del tejido conectivo, resultando en una placa de ateroma. Esta placa normalmente cubre un núcleo rico en colesterol. En las regiones donde esta placa que cubre al núcleo de colesterol es fina y rica en macrófagos, la placa es inestable, puede romperse, desembocando en una trombosis o en una embolia, es decir, el paciente puede sufrir un evento cardiovascular agudo. Otros factores de riesgo del síndrome metabólico pueden acelerar este proceso (*Grundy et al., 2016*).

2.1.5. Presión arterial elevada

La resistencia a la insulina y la obesidad han sido reconocidas como las principales desencadenantes de la hipertensión arterial en el síndrome metabólico. Bajo circunstancias normales, la insulina causa la liberación de óxido nítrico y la subsecuente vasodilatación. Sin embargo, esta liberación no se observa en individuos obesos con

resistencia a la insulina. Además, debido a la hiperinsulinemia compensatoria, se activa el sistema de renina-angiotensina-aldosterona con las consecuente vasoconstricción e hipertensión arterial (O'Neill et al., 2015).

2.2. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs)

Los PPARs son factores de transcripción activados por ligando que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Son conocidos como sensores de nutrientes que regulan el metabolismo de los lípidos y de la glucosa en los adipocitos y otros tejidos metabólicamente activos. Juegan un papel importante en la regulación de los genes implicados en el metabolismo de los lípidos.

Actualmente, se conocen tres isoformas: α , γ y β/δ , las cuales presentan una estructura y función similares. Se han identificado cuatro dominios funcionales en los PPARs, A/B, C, D y E/F. El dominio A/B, es el N-terminal, contiene una función de activación independiente de ligando (AF-1), responsable de la fosforilación de PPAR. El dominio C, dominio de unión al ADN (DBD), permite la unión al elemento de respuesta a PPAR. El dominio D o co-FBD, es el dominio de unión de los cofactores. Por último, el dominio E/F o dominio de unión de ligandos (LBD), es el responsable de la unión de ligandos y la activación de PPAR (Figura 2).

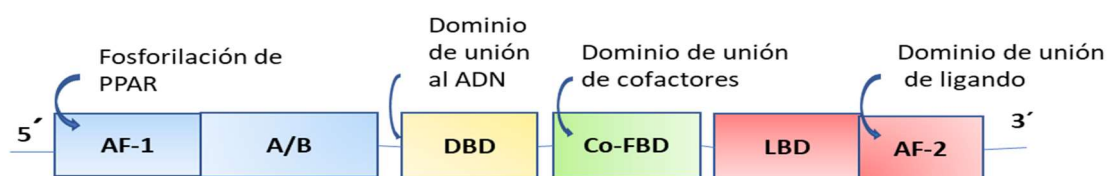


Figura 2. Representación de dominio funcional de PPAR (modificado de Monsalve et al., 2013).

2.2.1. Mecanismo de acción de PPAR

Al unirse los ligandos al dominio de unión de PPAR, ocurre la dimerización con el receptor de ácido retinoico (RXR) y la unión de una serie de coactivadores. Este complejo PPAR-RXR regula la transcripción de una serie de genes que presentan secuencias de ADN específicas conocidas como elemento de respuesta a PPAR (PPRE) en la región del promotor, al cual PPAR se une directamente controlando así la expresión de un grupo de genes implicados en la adipogénesis, metabolismo de los lípidos, inflamación y mantenimiento de la homeostasis metabólica (Botta et al., 2018). Cuando PPAR no se encuentra unido a ligando, recluta al co-represor y se inactiva la transcripción de genes. Además, mediante un mecanismo denominado transrepresión, puede interactuar con otros

factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B) y la proteína activadora 1 (AP-1) (Cheang *et al.*, 2015) como se observa en la Figura 3.

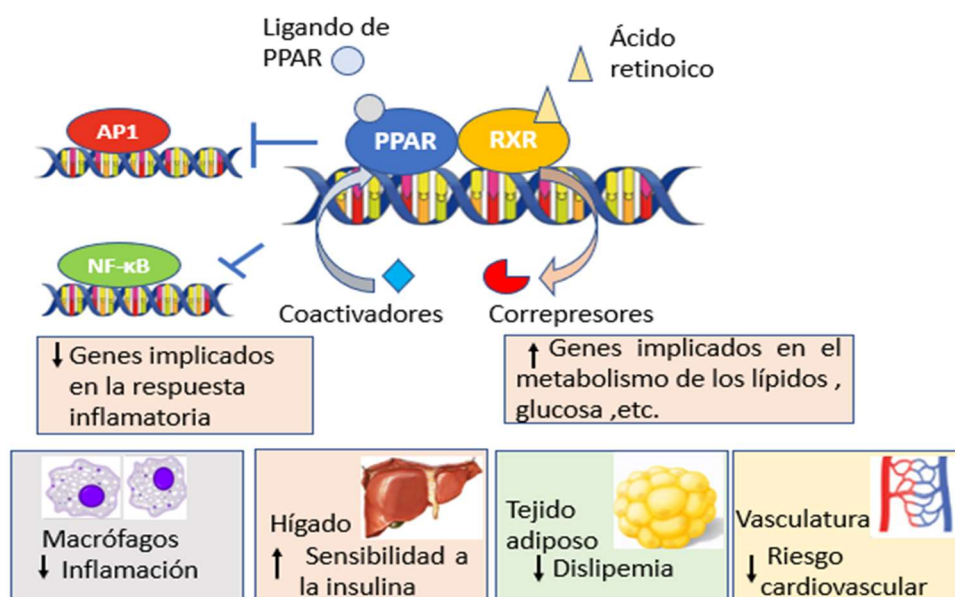


Figura 3. Mecanismo de activación de PPAR (Modificado de Cheang *et al.*, 2014).

Cada PPAR se encuentra principalmente en un conjunto distinto de tejidos y cada tipo posee diferentes funciones que son determinadas por su afinidad con el ligando, la expresión y actividad que dependen de la vía metabólica relacionada y el tipo de tejido implicado.

2.2.2. PPAR γ

PPAR γ también llamado NR1C3, se expresa en abundancia en el tejido adiposo y en menor extensión en macrófagos, células musculares lisas, cardiomiocitos y células endoteliales. Se conocen dos isoformas de PPAR γ que se diferencian únicamente en la extensión de 30 aminoácidos en el extremo N- terminal. PPAR γ 1 se expresa en diferentes tejidos, mientras que PPAR γ 2 se expresa únicamente en el tejido adiposo (Ketsawatsomkron y Sigmund, 2015). Sin embargo, su expresión es inducida ectópicamente en el hígado y músculo esquelético como consecuencia de un consumo excesivo de calorías o por la obesidad asociada a la genética (Han *et al.*, 2017).

Los ligandos de PPAR abarcan un amplio rango de lípidos endógenos y exógenos, incluyendo diferentes ácidos grasos y compuestos sintéticos (de la Rosa y Kersten, 2017). Se activa tanto por ligandos naturales donde destacan los derivados de prostaglandinas como 15-desoxi-Delta12(15d-PGJ2), 14-prostaglandina J2, derivados de la oxidación del ácido graso hidroxi-octadecadienoico (HODE) los cuales son componentes de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, y el ácido lipofosfatídico

(LPA). Como ligandos sintéticos, las tiazolidinedionas (TZDs), que disminuyen la inflamación y mejoran la sensibilidad de la insulina. Actualmente, las TZD son empleadas en la práctica clínica para el tratamiento de la diabetes.

La activación de PPAR γ juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa y en la adipogénesis en el tejido graso subcutáneo donde además regula el metabolismo de los adipocitos. Asimismo, su activación se relaciona con el control del estrés oxidativo, inhibe la apoptosis y mantiene la función endotelial. Su activación también resulta en la disminución de la expresión de factores como TNF- α , IL-1 y resistina, la cuales están implicadas en la inducción de la resistencia a la insulina. Destaca su papel en la regulación de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS) (*Chandra et al., 2017*).

PPAR γ está sujeto a modificaciones postraduccionales, dentro de estas modificaciones se incluye la fosforilación, SUMOilación, ubiquitinación y acetilación. La región AF1 de PPAR γ puede ser fosforilada por MAP quinasas en Ser82 de PPAR γ 1 y en Ser112 de PPAR γ 2 resultando en la inhibición de la actividad transcripcional de PPAR γ al interferir con la unión del ligando. Sin embargo, la fosforilación de PPAR γ en el mismo residuo de serina por CDK7 y CDK9 supone un incremento en la actividad de PPAR γ . En las dietas altas en grasas, PPAR γ 2 es fosforilado en Ser273 por CD5K, lo que supone una disminución sobre su efecto como sensibilizante de la insulina. La administración de TZD bloquea dicha fosforilación. La SUMOilación de PPAR γ 2 en ser107 y en la lisina395 de AF2 y de PPAR γ 1 en lisina77 y lisina365, respectivamente, implica un incremento en la actividad transcripcional de PPAR γ al prevenir la interacción con el correpresor HDAC3. En cuanto a la ubiquitinación de PPAR γ , resulta en su degradación. Por último, PPAR es acetilado por p300 o CBP y desacetilado por SIRT (*Han et al., 2017*).

2.3. Disfunción vascular

El endotelio vascular es la capa más interna de la pared de los vasos sanguíneos. Las células endoteliales son consideradas metabólicamente activas con función paracrina, endocrina y autocrina, actividades esenciales para el mantenimiento de la homeostasis vascular bajo condiciones fisiológicas.

Diferentes factores endoteliales con efecto vasodilatador y antiproliferativo son: el factor de hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂). La endotelina 1 (ET-1), angiotensina II, tromboxano A2 y las

especies reactivas del oxígeno (ROS) son ejemplos de factores endoteliales que presentan un efecto vasoconstrictor. Además, el óxido nítrico y la prostaciclina ejercen un efecto antitrombótico e inhiben la agregación plaquetaria, mientras que otras moléculas ejercen un efecto protrombótico como el factor de Von Willebran, que promueve la agregación plaquetaria o el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), que inhibe la fibrinólisis. De este modo, el endotelio vascular mantiene el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, inhibe la proliferación del músculo liso, la fibrinólisis y la trombogénesis y previene la adhesión y agregación de plaquetas entre sí y al endotelio. La alteración de este equilibrio da lugar a la disfunción endotelial.

3. Objetivos

- Comprender las funciones de PPAR γ sobre diferentes vías del metabolismo y mantenimiento de la función vascular.
- Relacionar los PPAR γ con el síndrome metabólico.
- Evaluar la posibilidad de utilizar agonistas de PPAR γ en el manejo del síndrome metabólico.
- Conocer el presente y futuro en la investigación de PPAR γ como diana terapéutica.

4. Metodología

La búsqueda de material se realizó mediante revisión de libros y las plataformas científicas:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Science direct (<https://www.sciencedirect.com/>)

Las palabras incluidas para la búsqueda bibliográfica fueron: Síndrome metabólico, PPAR y disfunción vascular.

5. Resultados y discusión

Aunque los diferentes tipos de PPAR se encuentren altamente implicados como dianas terapéuticas en el Síndrome metabólico, este trabajo se centrará en PPAR γ como modulador clave de la homeostasis vascular y metabólica.

Las TZD rosiglitazona y pioglitazona, actúan uniéndose a PPAR γ , su objetivo principal es el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo II mediante la reducción de los niveles de glucosa en sangre a niveles normales (menos de 100 mg/dL) y de la forma glicosilada de la hemoglobina (HbA1c) ya que sus niveles altos son indicadores de una exposición a largo plazo de niveles elevados de glucosa en sangre.

La hipótesis del “robo de ácidos grasos” sugiere que las TZD promueven la diferenciación de los preadipocitos, la captación y almacenamiento de ácidos grasos por parte del tejido adiposo y, por lo tanto, reducen la acumulación de ácidos grasos en otros tejidos no adiposos como el hígado, músculo esquelético y páncreas. De este modo, protege a estos tejidos de los efectos dañinos por el incremento de los ácidos grasos libres. Los genes implicados en este mecanismo sobre los que actúa PPAR γ son los de la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos y el receptor de LDL oxidado. Todos ellos promueven la introducción de ácidos grasos en los adipocitos (Nanjan et al., 2018).

La administración de rosiglitazona incrementa la expresión y translocación de los transportadores GLUT1 y GLUT4 a la superficie de las células y por tanto incrementa la captación de glucosa por parte de los adipocitos y las células musculares esqueléticas. El mecanismo indirecto consiste en la capacidad de modular la expresión de los genes de adipocinas mediante la acción de las TZD. Se sabe que PPAR γ puede incrementar la expresión de adipocinas relacionadas con la sensibilización de la insulina como la adiponectina, y disminuir la expresión de aquellas relacionadas con la inducción de la resistencia a la insulina como el TNF- α , resistina o la 11- β - hidroxisteroide deshidrogenasa -1 (Nanjan et al., 2018) (Figura 4).

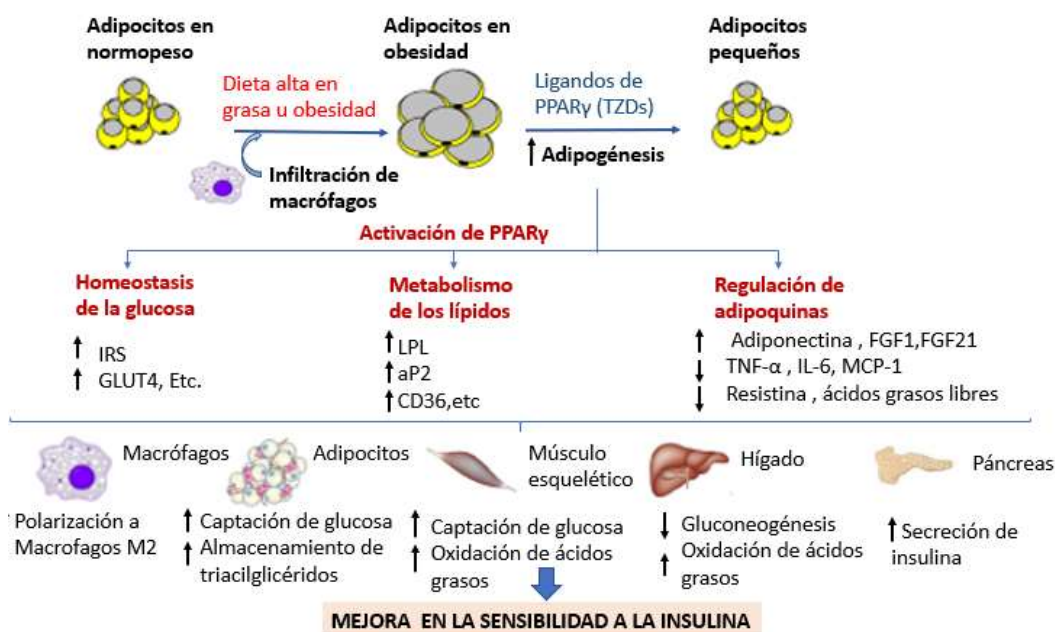


Figura 4. Mecanismo mediante el cual PPAR regula la sensibilidad a la insulina (Modificado de Cho et al., 2014).

PPAR γ en la inflamación y aterosclerosis

Numerosos estudios demuestran el papel beneficioso de PPAR γ en la inhibición de la formación de placas ateroscleróticas (Stump *et al.*, 2015). PPAR γ se expresa en monocitos, macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y células musculares lisas vasculares, todas ellas relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis

En las placas de ateroma de la arteria carótida, la activación de PPAR γ conduce a la diferenciación de los macrófagos antiinflamatorios M2, en lugar de los proinflamatorios M1 lo que disminuye la liberación de citoquinas inflamatorias como TNF- α y MCP-1 (Stump *et al.*, 2015). PPAR γ regula la actividad del NF- κ B en diferentes tipos celulares, no obstante, el mecanismo molecular mediante el que actúa no está claro. En los macrófagos, PPAR γ antagoniza la actividad de NF- κ B regulando negativamente y disminuyendo así la expresión de genes proinflamatorios, este mecanismo se conoce como transrepresión (Figura 5). Además, la activación de PPAR γ resultaría en la disminución de la producción de moléculas proinflamatorias en los linfocitos T, reduce la producción de las citoquinas TNF- α , IL-1 e IL-6 e inhibe la expresión de los genes al reducir la actividad de factores de transcripción como NF- κ B o la proteína activadora 1 (AP-1).

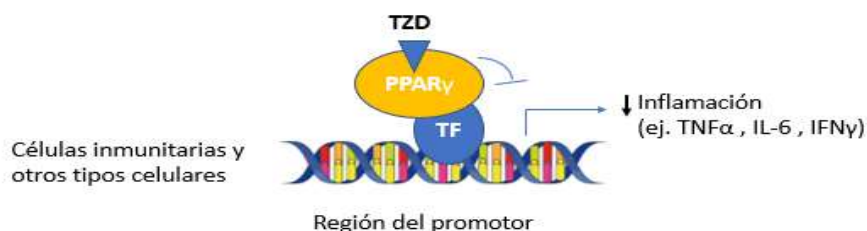


Figura 5. Regulación negativa por PPAR γ , sobre los genes proinflamatorios, no se conoce el mecanismo preciso, pero se sabe que interacciona de manera directa con diferentes factores de transcripción (Modificado de Kang *et al.*, 2016).

La actividad de PPAR γ , tanto en las células endoteliales como en las células del músculo liso vascular, también puede afectar a la formación de la placa de ateroma. Se ha observado una aceleración significativa en la formación de la lesión aterosclerótica al administrar una dieta rica en colesterol a ratones a los que se les había suprimido el receptor de LDL y eliminado los PPAR γ de las células endoteliales, en comparación con ratones control. Se produce tanto un incremento en la infiltración de los macrófagos como de los genes proinflamatorios (Stump *et al.*, 2015).

Por otro lado, en ratones con una mutación dominante negativa en PPAR γ (P467L o V290M) tanto en las células endoteliales como en las musculares lisas vasculares se

observa un incremento en la expresión de las moléculas de adhesión 1 (VCAM-1) y MCP-1 al perder la función de PPAR γ a nivel vascular. (*Stump et al., 2015*).

PPAR γ , al bloquear la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), reduce la proliferación de las células del musculo liso vascular, incrementa la apoptosis de los monocitos y reduce la expresión de las metaloproteinasas (MMP), especialmente de la MMP9, responsable de la ruptura de las placas de ateroma al degradar la matriz extracelular.

PPAR γ en el mantenimiento de la homeostasis vascular

Dos observaciones fueron las principales evidencias de la implicación de los PPAR γ en la regulación de la homeostasis vascular. En primer lugar, se observó que las TZD disminuían la presión arterial y atenuaban el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En segundo lugar, aquellos pacientes que presentaban mutación en PPAR γ desarrollaban hipertensión arterial severa temprana (*Ketsawatsomkron y Sigmund, 2015*).

Existen diferentes estudios que han sugerido una relación de PPAR γ con la expresión de eNOS, su activación y la generación de óxido nítrico en el endotelio vascular (*Balakumar et al., 2012*). El endotelio libera mediadores implicados en la regulación del tono vascular entre los que se incluye el NO. El NO media la función de vasorelajación, inhibe la adhesión endotelial de los leucocitos, previene la agregación plaquetaria y regula el crecimiento y proliferación del musculo liso vascular.

El NO se sintetiza en el endotelio a partir de L-arginina catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La disfunción endotelial vascular supone una deficiencia de la vasodilatación dependiente del endotelio debido a la regulación negativa o inactivación de eNOS y, por lo tanto, a la subsecuente reducción en los niveles de eNOS, lo que da lugar a la pérdida de la homeostasis vascular e inducción de la disfunción vascular.

En primer lugar, la resistencia a la insulina se asocia con una pérdida de la homeostasis vascular. En condiciones normales al unirse la insulina a su receptor, se activa por un lado la vía de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) /Akt/eNOS que da lugar a la liberación de NO y por tanto presenta un efecto vasodilatador. Por otro lado, la insulina activa también la vía MAPK/ET-1 cuya acción se caracteriza por el incremento de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. En la resistencia a la insulina, la vía de PI3K/Akt/eNOS se ve interrumpida mientras que la vía de MAPK/ET-1 continúa

activa; como resultado se pierde el equilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación, a favor de la primera. La activación de PPAR γ al mejorar la sensibilidad a la insulina restablece este equilibrio (Kvandova et al., 2016).

En un estudio realizado con ratas tratadas con angiotensina II se pudo comprobar que tras la administración de activadores de PPAR γ , se evitó el desarrollo de hipertensión arterial, se revirtió el remodelado vascular, se redujo la inflamación vascular y mejoró la función endotelial (Balakumar y Kathuria, 2012). Se observó que la activación de PPAR γ usando (15d-PGJ2) o ciglitazona estimulaba la liberación de NO desde el endotelio protegiendo la pared vascular. Además, este mismo estudio demostró que la liberación de NO mediada por PPAR γ podría ser independiente de la expresión de eNOS ya que no se observaron alteraciones en los niveles del mRNA de eNOS. Así, se sugirió que la administración de activadores de PPAR γ podría activar a eNOS indirectamente mediante un mecanismo dependiente de la proteína de shock térmico (HSP-90) (Balakumar y Kathuria, 2012). Para demostrar la relación de PPAR y el NO a nivel endotelial, se trataron células humanas del cordón umbilical con diferentes agonistas de PPAR γ como la rosiglitazona durante 24h y como resultado se observó un incremento en la liberación de NO endotelial. No obstante, para asegurarse de que realmente existía una relación directa entre dicho incremento de NO y PPAR, se administró GW9662 (antagonista selectivo de PPAR γ), lo que resultó en una inhibición del incremento de liberación de NO. También se confirmó de un modo indirecto la relación mencionada mediante la expresión de HSP90; se administró al mismo tiempo 15d-PGJ2 y rosiglitazona con el inhibidor de HSP90, geldamicina, demostrándose una disminución en la activación de eNOS y en la liberación de óxido nítrico (Balakumar y Kathuria, 2012).

La proteína Rho-quinasa también juega un papel importante en el desarrollo de la disfunción endotelial, se trata de una serina treonina quinasa que inactiva eNOS y reduce la biodisponibilidad de NO. La activación de PPAR γ inhibe Rho-quinasa al incrementar la expresión de la proteína tirosina fosfatasa 2 (SHP-2), la cual defosforila a Vav que es un factor de intercambio de GTP/GDP implicado en la activación de Rho quinasa (Kvandova et al., 2016).

Diferentes estudios relacionan a la adiponectina con la mejora de la función endotelial mediada por PPAR γ . En la aorta, la adiponectina incrementa la biodisponibilidad de NO y disminuye el estrés oxidativo mediante la activación de las vías de señalización AMPK/eNOS y cAMP/PKA. La administración de rosiglitazona en ratones diabéticos y en ratones obesos con una dieta rica en grasa, modera la disfunción

endotelial en la aorta, sin embargo, en ratones que carecen de adiponectina no se observa dicha mejora. Es necesario continuar investigando para conocer si la adiponectina es el principal mediador del efecto protector de PPAR γ a nivel vascular (*Stump et al., 2015*).

Hwang et al. (2008) investigaron la relación de la activación de PPAR γ con el estrés oxidativo a nivel vascular. El elevado nivel de estrés oxidativo se relaciona con el desarrollo de la disfunción endotelial vascular al combinarse el radical superóxido con el NO lo que disminuye su biodisponibilidad. La nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) -oxidasa es conocida por producir el anión superóxido, mientras que el superóxido dismutasa (SOD) degrada al anión superóxido. La sobreexpresión de la NADPH-oxidasa y una expresión reducida de SOD podría por lo tanto causar un incremento del anión superóxido disminuyendo la biodisponibilidad de NO. De nuevo, utilizando células endoteliales de cordón umbilical humano, tratadas con agonistas de PPAR γ durante 24h, se pudo observar una reducción en el anión superóxido dependiente de NADPH al reducir los niveles de mRNA de las subunidades de NADPH oxidasa como nox-1, nox-2 y nox4, y al mismo tiempo un incremento de la expresión de SOD. De este modo, se sugiere que la activación de PPAR γ a nivel vascular podría disminuir el estrés oxidativo incrementando así la biodisponibilidad de NO (*Balakumar y Kathuria, 2012*).

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que la administración de TZDs disminuyen la expresión del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) en las células musculares lisas vasculares de un modo dosis dependiente. Además, estudios *in vitro* han demostrado que los agonistas PPAR γ presentan un efecto inhibitorio sobre la síntesis de aldosterona inducida por la angiotensina II y la secreción de aldosterona. También se ha demostrado que estos agonistas pueden suprimir a la fosfatidilinositol-3 quinasa y a la MAP quinasa. Esto sugiere que la activación de PPAR γ juega un importante papel en el control de la presión arterial al interferir con las vías de señalización de la angiotensina II (*Ianova et al., 2015*).

Asimismo, la expresión del receptor vasodilatador de endotelina tipo B por activación de PPAR γ en las células endoteliales compensaría el efecto vasoconstrictor de la endotelina-1 (*Ketsawatsomkron y Sigmund, 2015*).

Hasta hoy, diferentes estudios han demostrado la disminución de la expresión de la actividad y expresión de PPAR γ como consecuencia de la obesidad y del incremento del estrés oxidativo. En un estudio realizado con ratones obesos con una dieta rica en grasa que presentaban hipoxia crónica, se observó una disminución tanto de la expresión de PPAR γ como de su actividad (*Zhang et al., 2017*). Además, la hipoxia desencadenó

una situación de estrés oxidativo, inflamación y disminución en la actividad de eNOS a nivel vascular, causando de tal modo, disfunción endotelial. Esta disfunción endotelial fue, no obstante, restaurada al tratar a los ratones con pioglitazona, que normalizaría la expresión y activación vascular de PPAR γ . Así, se demostraría que la obesidad asociada con la hipoxia, como consecuencia de una dieta rica en grasas, da lugar a la disminución de la expresión y actividad vascular de PPAR γ desencadenando un exagerado estrés oxidativo, inflamación y deterioro de eNOS (Zhang *et al.*, 2017).

Por lo tanto, la posibilidad de los PPARs de actuar sobre múltiples vías implicadas en el metabolismo, en lugar de sobre una única vía, hacen de los PPARs una de las dianas terapéuticas más prometedoras para el manejo del síndrome metabólico.

Actualidad de los agonistas de PPAR γ y utilización como herramientas terapéuticas

A pesar de que el tratamiento con agonistas de PPAR γ podría presentar efectos beneficiosos, su uso clínico actualmente está altamente restringido debido a sus efectos secundarios, algunos de ellos muy serios, como el incremento de peso, la expansión del volumen plasmático, el cáncer de vejiga, el incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca y la pérdida de masa ósea (Kang *et al.*, 2016).

Hoy en día, las glitazonas comercializadas son la rosiglitazona y la pioglitazona, sin embargo, a nivel europeo la rosiglitazona fue retirada del mercado debido a que los datos epidemiológicos indican que puede causar un incremento del riesgo de accidente cardiovascular, en concreto de infarto agudo de miocardio y muerte, esto es porque la rosiglitazona incrementa los niveles de colesterol, LDL y HDL. En cambio, los datos obtenidos en los principales ensayos clínicos con pioglitazona, PERISCOPE, PROactive y CHICAGO, han demostrado que, al contrario que la rosiglitazona, además de presentar efectos beneficiosos reduciendo los niveles de triacilglicéridos e incrementando los niveles de colesterol HDL, puede reducir el riesgo cardiovascular (Botta *et al.*, 2018).

Actualmente, se están investigando diferentes alternativas para paliar los problemas asociados con las TZD. De entre ellos destacan por un lado los agonistas parciales de PPAR γ o los moduladores selectivos de PPAR γ (SPPARMS), los agonistas duales (α/γ o δ/γ) o pan-agonistas ($\alpha/\delta/\gamma$). Las nuevas moléculas diseñadas mantendrían los efectos beneficiosos de los agonistas totales de PPAR γ y minimizarían los efectos adversos, al no activar por completo al receptor (Nanjan *et al.*, 2017). Los SPPARMS actuarían mediante el reclutamiento selectivo de coactivadores con los PPAR y de tal modo, activarían de manera específica los genes de interés como aquéllos relacionados

con la sensibilización de la insulina o la adipogénesis (Nanjan *et al.*, 2018). Una de las áreas más prometedoras para la investigación de nuevos medicamentos es la modificación postraduccional de PPAR γ para tratar enfermedades metabólicas. Dentro de estas modificaciones destacaría la prevención de la fosforilación en la serina 112, lo que mantendría la sensibilidad a la insulina en una dieta rica en grasas, asociado con una disminución en la hipertrofia de los adipocitos, incremento en los niveles de adiponectina y disminución de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres. Otra posible diana terapéutica sería aquella que produzca la SUMOilación en las lisinas 365 y lisinas 107 puesto que se relaciona con la transrepresión de genes inflamatorios, principalmente de los macrófagos. La desacetilación mediada por Sirt-1 también parece desempeñar efectos beneficiosos en el síndrome metabólico (Kang *et al.*, 2017).

Un ejemplo de modulador selectivo de PPAR γ sería el INT-131, se evaluó su eficacia y seguridad en pacientes diabéticos tipo II, sin embargo, en la fase II del estudio se observó incremento de peso y edema, por ello, es necesario continuar investigando para determinar si presentan ventajas terapéuticas frente a los agonistas totales. La balaglitazona es un agonista parcial de PPAR γ que se encuentra la fase III de ensayos clínicos la cual parece controlar la glucemia con menor incidencia en el incremento de peso y retención de fluidos (Chandra *et al.*, 2017).

Asimismo, numerosos estudios han demostrado que el telmisartán, bloqueante del receptor de angiotensina tipo I (AT1R), es también agonista parcial de PPAR γ y presenta efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos sin los efectos secundarios característicos de los agonistas totales (Han *et al.*, 2017). También, se ha observado que mejora la sensibilidad a la insulina e incrementa los niveles de adiponectina, además de suprimir la expresión de TNF- α e IL-6. En un estudio realizado por Shen *et al.* en 2017 se demostró que el telmisartán activa la expresión de los receptores de adiponectina, AdipoR2 y AdipoR1 mediante la activación de PPAR γ , lo que podría explicar su efecto sensibilizante de la insulina y antiinflamatorio (Han *et al.*, 2017).

Otro ejemplo sería, SR1664 con efecto antidiabético, que bloquearía la fosforilación de PPAR γ por CDK5, sin los efectos adversos de retención de líquidos ni incremento de peso.

6. Conclusiones

Diferentes estudios han demostrado el papel de los PPAR γ como vasoprotectores. Así, la activación de los PPAR γ se relaciona con el control de la inflamación al disminuir diferentes factores proinflamatorios relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis.

También actuarían sobre la homeostasis vascular al controlar la expresión de genes implicados en la vasodilatación o vasoconstricción como eNOS, diferentes constituyentes del sistema renina-angiotensina y regulación del estrés oxidativo. Estas funciones a nivel vascular junto con su acción sobre el metabolismo de los lípidos y glucosa hacen que los PPAR γ sean considerados una herramienta prometedora en el manejo del síndrome metabólico. Sin embargo, los agonistas sintéticos de PPAR γ , las TZD, presentan importantes efectos secundarios, por ello se están investigando diferentes alternativas para conseguir mantener los efectos beneficiosos de la activación de PPAR γ y evitar los actuales efectos secundarios. Entre las alternativas posibles se encuentra el control de las modificaciones postraduccionales de PPAR γ , considerada como una de las áreas más prometedoras en investigación para el tratamiento del síndrome metabólico y de diferentes enfermedades metabólicas.

7. Bibliografía

- Abushouk AI, El-Husseney MWA, Bahbah EI, Elmaraezy A, Ali AA, Ashraf A, Abdel-Daim MM (2017) Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic targets for heart failure. *Biomed Pharmacother* 95:692-700.
- Azhar S (2010) Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 6(5): 657–691.
- Balakumar P, Kathuria S (2012) Submaximal PPAR γ activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders. *British Journal of Pharmacology* 166 :1981–1992.
- Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori CR, Mitro N, Ruscica M (2018) PPAR Agonists and Metabolic Syndrome: An Established Role? *Int J Mol Sci* 19(4). pii: E1197.
- Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. (2017) PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Research*. 2017:6404638.
- Cheang WS, Tian XY, Wong WT, Huang Y (2015) The peroxisome proliferator activated receptors in cardiovascular diseases: experimental. benefits and clinical challenges. *Br J Pharmacol* 172 (23): 5512-22.
- Choi SS, Park J, Choi JH (2014) Revisiting PPAR γ as a target for the treatment of metabolic disorders. *BMB Rep* 47(11):599-608.

- de la Rosa Rodriguez MA, Kersten S (2017) Regulation of lipid droplet-associated proteins by peroxisome proliferator activated receptors. *Biochim Biophys* 1862(10 Pt B):1212-1220.
- González Hernández A. Capítulo 28 Alteraciones nutricionales. Síndrome metabólico. Alcoholismo. En: *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. 2.^a edición, 2013. Elsevier.
- Grundy SM (2018) Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 26(4):364-73.
- Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S (2017) PARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol* 13(3):279-296.
- Ivanova EA, Parolari A, Myasoedova V, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. (2015). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery *J Cardiol* 66(4):271-8.
- Kang S, Tsai LT, Rosen ED (2016) Nuclear Mechanisms of Insulin Resistance. *Trends Cell Biol* 26(5): 341–351.
- Ketsawatsomkron P, Curt D, Sigmund CD (2015) Molecular Mechanisms Regulating Vascular Tone by PPAR γ . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24(2): 123–13.
- Kvandova M, m. Majzúnová M, dovinová I (2016) The Role of PPAR γ in Cardiovascular Diseases. *Physiol. Res* 65 (3): 343-363.
- McCracken E, Monaghan M, Screenivasan S (2018) Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 36(1):14-20.
- Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. (2013). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Targets for the Treatment of Metabolic Diseases. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*. Editors *Inflamm* 2013:549627.
- Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN (2018) Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem* 77:548-567.
- Oda E (2018) Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 36(1):3-8.
- O'Neill S, O'Driscoll L (2015) Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev* 16(1):1-12.

- Rask-Madsen C, Kahn CR. (2012) Tissue-specific insulin signalling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(9):2052-9.
- Rosen ED (2016) Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance. *J Intern Med* 280(5):443-456.
- Sena CM, Pereira AM, Seica R (2013) Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta* 1832(12):2216-31.
- Stump M, Mukohda M, Hu C, Sigmund CD (2015). PPAR γ regulation in Hypertension and Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 17(12): 89.
- Tain YL, Hsu CN, Chan JY (2016) PPARs Link Early Life Nutritional Insults to Later programmed hypertension and metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci. Int J Mon Sci* 17(1). pii: E20.
- Usuda D, Kanda T (2014) Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World J Cardiol* 6(8), 744–754.
- Welty FK, Alfaddagh A, Elajami Tk (2016) Targeting inflammation in metabolic syndrome. *Transl Res* 167(1):257-80.
- Zhang Y, Zhang C, Li H, Hou J (2017) Down-regulation of vascular PPAR γ contributes to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obese mice exposed to chronic-intermittent hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun.*492 :243-248.