

PPARs: en el punto de mira

Targeting the PPARs

Los PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) son reguladores de la transcripción pertenecientes a la super familia de los receptores hormonales nucleares (RHN). Se expresan en numerosas estirpes celulares como los queratinocitos, adipocitos o células del sistema inmune[1, 2]. Su nombre deriva de la observación de que ciertos agentes inductores de la proliferación de los peroxisomas podían activar estos receptores en roedores[1]. Posteriormente, se ha demostrado que existen muchos otros ligandos afines, tanto endógenos como exógenos: ácidos grasos libres, eicosanoides, hipolipemiantes sintéticos, hipoglucemiantes, etc.[3]. Los PPARs forman heterodímeros nucleares con los receptores de los retinoides y tras su activación se unen a áreas promotoras específicas del DNA[2]. De esta forma, al ensamblarse con sus ligandos, promueven la expresión de determinados genes implicados en procesos como la homeostasis energética, el metabolismo lipídico, la diferenciación epidérmica o el control de la inflamación[2-4]. Todas estas funciones han convertido a los PPARs en objeto de múltiples investigaciones relacionadas con la patología cutánea, ya que se presentan como interesantes dianas terapéuticas en enfermedades como el eczema atópico, psoriasis, acné, alopecias cicatrizales (datos no publicados) o algunas neoplasias[5-7]. A su vez, la identificación de ciertos isotipos como puntos clave en el proceso de adipogénesis, ha abierto un nuevo horizonte en el diseño de potenciales tratamientos para la obesidad humana[6, 7].

Basados en características evolutivas, se han descrito seis grupos de RHN. Se cree que proceden de un receptor ancestral común, que durante 600 millones de años ha logrado diferenciarse en varios subtipos capaces de adaptarse a diferentes ligandos[1]. Los PPARs pertenecen al grupo I de los RHN, junto con otros receptores de gran trascendencia desde el punto de vista dermatológico: VDR (receptor de la vitamina D), TR (receptor de hormona tiroidea), RAR (receptor del ácido retinoico), LXR (receptor X hepático) y otros muchos receptores huérfanos (sin ligandos conocidos). Muchos RHN y sus respectivos ligandos han demostrado un importante papel en la regulación de la maduración epidérmica[3, 4, 8, 9]. Sin embargo, debido a su relevancia en el control de la inflamación, proliferación y diferenciación epidérmica o en el metabolismo lipídico, los PPARs resultan de especial interés en Dermatología.

Existen 3 isotipos diferentes en vertebrados: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ . Todos ellos son expresados por estirpes celulares de origen ectodérmico, endodérmico o mesodérmico y han sido identificados en humanos, roedores, aves y peces[1, 2]. La expresión de los diferentes isotipos ha sido ampliamente estudiada en roedores, dónde intervienen en el desarrollo y diferenciación de la piel, tejido adiposo, cerebro y placenta[1].

Cada uno de los isotipos posee unas características funcionales específicas. Así, tras la activación del PPAR α mediante agonistas endógenos o exógenos, se favorece el aumento del catabolismo lipídico en el hígado, el desarrollo epidérmico fetal o la homeostasis de la función barrera epidérmica. La activación del PPAR γ es la opuesta desde el punto de vista metabólico (promueve la lipogénesis y almacenamiento lipídico), influyendo también en la diferenciación de las glándulas sebáceas y el control de la inflamación. El PPAR β/δ promueve la lipogénesis, regula la diferenciación final de los adipocitos y el crecimiento del folículo piloso. Este isotipo también ha demostrado su actividad supresora tumoral en numerosos cánceres¹⁻⁸. Otras características de los diferentes isotipos se recogen en la Tabla 1.

La epidermis es un tejido con un metabolismo lipídico muy activo y en ella se expresan todos los isotipos de PPARs y el LXR. Debido a que los lípidos endógenos son los encargados de activar estos receptores, son denominados en conjunto "liposensores"[3].

Los ácidos grasos libres son los encargados de activar los PPARs, mientras que el colesterol y otros oxisteroles actúan sobre el LXR. De esta forma, estos "liposensores" son capaces de monitorizar los niveles de lípidos intracelulares, regulando la expresión genética para mantener la homeostasis del metabolismo lipídico órgano-específico[4, 5]. Algunas funciones comunes a los diferentes isotipos presentan especial relevancia en el campo de la Dermatología:

Tabla 1. Principales funciones de los diferentes isotipos de PPAR[1-8]

PPAR α	PPAR β/δ	PPAR γ
<ul style="list-style-type: none">• Expresado en: tejido adiposo, hígado, riñones, corazón, músculo estriado, epidermis.• Catabolismo lipídico.• Regulación actividad adipocito.• Diferenciación de queratinocitos.• Homeostasis función barrera epidérmica.• Control de la inflamación.• Inhibición de la ureagénesis.• Inhibición del metabolismo de los aminoácidos.• Inhibición proliferación queratinocito.• Aumento de la apoptosis queratinocito.• Desarrollo epidérmico fetal.• Agonistas sintéticos más comunes: fibatos (fenofibrato, gemfibrozilo).	<ul style="list-style-type: none">• Ubicuo.• Lipogénesis en queratinocitos.• Diferenciación adipositos.• Diferenciación queratinocitos.• Homeostasis función barrera epidérmica.• Control de la inflamación.• Crecimiento folículo piloso.• Supresor de la proliferación celular.• Mielinización.• Implantación embrionaria, deciduación.	<ul style="list-style-type: none">• Expresado en: tejido adiposo, colon, glándulas adrenales, bazo, epidermis.• Lipogénesis y almacenamiento lipídico.• Diferenciación adipocitos.• Control de la diferenciación y proliferación de queratinocitos.• Homeostasis función barrera epidérmica.• Control de la inflamación.• Maduración de los macrófagos.• Implantación embrionaria.• Agonistas sintéticos más comunes: tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona, cigitazona).

- 1) Control de la inflamación/inmunidad: *debido a su capacidad antiinflamatoria, se ha investigado el papel de los PPARs en enfermedades como la dermatitis atópica[7,8], dermatitis alérgica e irritativa de contacto[2, 3, 5], alopecias cicotriales (datos no publicados) o psoriasis[9, 10]. Se ha observado una disminución en la expresión de PPAR α y PPAR γ en piel eczematosa y psoriásica[5-10], así como la mejoría de dichos cuadros mediante el uso tópico o sistémico de agonistas PPAR (cigitazona, rosiglitazona)[8-10]. Ello ofrece nuevas opciones terapéuticas para ciertas dermatosis, como se ha comunicado en numerosas publicaciones recientes[7-10].*
- 2) Control de la función barrera: *la activación de los "liposensores" tras una disrupción cutánea aguda desencadena procesos de reparación, permitiendo una correcta homeostasis de la función epidérmica[4]. Ello se lleva a cabo por dos vías fundamentales mediadas, entre otros, por agonistas PPAR: 1) aumento de la diferenciación del queratinocito para generar un nuevo epitelio, y 2) aumento de la síntesis lipídica epidérmica, que permite la formación de capas lipídicas competentes[2-5]. Las bicapas lipídicas se obtienen tras la secreción y el procesamiento de los lípidos epidérmicos hallados en unas organelas denominadas cuerpos lamelares. Estos lípidos son fundamentalmente colesterol, ácidos grasos libres y ceramidas, que deben producirse en una proporción equimolar para dar lugar a organelas competentes y estructuras lamelares maduras[3, 4].*
- 3) Control de la diferenciación celular: *numerosos estudios han demostrado la importancia del agonismo PPAR en la diferenciación y proliferación epidérmica. Se ha observado tanto en cultivos de queratinocitos como en piel de ratón expuestos tópicamente a activadores de los "liposensores", un incremento en la expresión de loricrina, filagrina, involucrina y transglutaminasa I[3, 11], fieles marcadores de diferenciación celular.*

En el terreno de la Oncología Dermatológica, se ha estudiado el control que ejercen los PPARs sobre la diferenciación y apoptosis celular en la patogénesis del melanoma, carcinoma epidermoide y las queratosis actínicas[9, 12].

Existe un creciente interés por el estudio de la función que desempeñan los PPAR dentro del campo de la Dermatología, tal y como demuestran las numerosas investigaciones llevadas a cabo en los últimos años. Los agentes agonistas o antagonistas de los PPAR constituyen esperanzadoras dianas terapéuticas para múltiples dermatosis y neoplasias cutáneas, actuando mediante la modificación de factores patogénicos clave como la inflamación, hiperproliferación o diferenciación celular aberrante.

M. Rodríguez-Martín

Postdoctoral Fellow del VA Medical Center, University of California San Francisco, conseguida como Premio al Mejor Participante del Curso IESE "Capacidades Directivas para Jóvenes Dermatólogos" promovido por Laboratorios Isdín con el soporte de la AEDV (Barcelona, junio 2007)

Bibliografía

1. Michalik L, Desvergne B, Dreyer C, Gavillet M, Laurini R, Wahli W. PPAR expression and function during vertebrate development. *Int J Dev Biol* 2002;46:105-14.
2. Man M, Choi E, Schmuth M, Cumrine D, Uchida Y, Elias P et al. Basis for improved permeability Barrier Homeostasis induced by PPAR and LXR Activators: liposensors stimulate lípido síntesis, lamellar body secretion and post-secretory lípido processing. *J Invest Dermatol* 2006;126:386-92.
3. Schmuth M, Jiang YJ, Dubrac S, Elias PM, Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res* 2008;49:499-509.
4. Feingold KR, Elias PM. The environmental interface. Regulation of permeability barrier homeostasis. En: Loden M, Maibach HI (eds). Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function. Dermatology: Clinical and Basic Science Series. New York: CRC Press, 2000; pp. 45-58.
5. Schürer NY. Implementation of fatty acid Carriers to skin irritation and the epidermal barrier. *Contact Dermatitis* 2002;47:199-205.
6. Reddy RC. Immunomodulatory role of PPAR-gamma in alveolar macrophages. *J Invest Med* 2008;56:522-7.
7. Staumont Sallé D, Abboud G, Brénuchon C, Kanda A, Roumier T, Lagoviez C et al. Peroxi-some proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:962-8.
8. Behshad R, Cooper KD, Korman NJ. A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2008;144: 84-8.
9. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:15-31.
10. Romanowska M, Al Yacoub N, Seidel H, Donandt S, Gerken H, Phillip S et al. PPAR-delta enhances keratinocyte proliferation in psoriasis and induces heparin-binding EGF-like growth factor. *J Invest Dermatol* 2008;128:110-24.
11. Igre G, Wahli W, Michalik L. Functions of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and beta in skin homeostasis, epithelial repair and morphogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2006;11:30-5.
12. Mössner R, Meyer P, Jankowski F, König IR, Krüger U, Kammerer S et al. Variations in the peroxisome proliferator —activated receptor gamma gene and melanoma risk. *Cancer* 2007;124:218-23.