



Localizador: 19003

# PPAR: Receptores y agonistas. ¿El futuro de la terapia en dermatología?

PPAR: Receptors and agonists. The future of therapy in dermatology?

Luisa Elena Montilla Calderón,\* Elizabeth Ball de Picón,‡ Ana María Sáenz§

## Palabras clave:

Receptores, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ , patología cutánea.

## Keywords:

Receptors, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ , cutaneous pathology.

## RESUMEN

Los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) son factores de transcripción activados por ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Hay tres subtipos distintos: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ . Se ha demostrado que todos los subtipos participan en la regulación de varios genes que intervienen en el metabolismo de glucosa, lípidos y más recientemente en la homeostasis cutánea. **Objetivos:** Este documento ha sido desarrollado para ofrecer una actualización sobre las funciones biológicas de los PPAR y cómo éstos influyen en la patogenia de diversas patologías dermatológicas. **Metodología:** Se realizó revisión de la literatura. **Resultados:** La expresión de los PPAR en la piel es un hecho indiscutible, los tres subtipos se expresan en condiciones fisiológicas, en epidermis, dermis, glándula sebácea, folículo piloso, así como en melanocitos humanos y células de Langerhans humanas inmaduras. Su activación produce efectos variables en la piel, incluidas las funciones pro-diferenciadoras, antiproliferativas e inmunomoduladoras. **Conclusión:** Los PPAR son objeto de múltiples investigaciones relacionadas con la patología cutánea, presentándose como interesantes dianas terapéuticas en enfermedades como acné, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica, alopecias cicatriciales, neoplasias (melanoma, carcinoma de células escamosas, tumores vasculares) y otros trastornos diversos.

## ABSTRACT

*Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are transcription factors activated by ligands that belong to the superfamily of nuclear hormone receptors. There are three distinct subtypes, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ . It has been shown that all subtypes participate in the regulation of several genes involved in the metabolism of glucose, lipids and more recently in cutaneous homeostasis. **Objectives:** This document has been developed to provide an update on the biological functions of PPARs and how they influence the pathogenesis of various dermatological pathologies. **Methodology:** Literature review was carried out. **Results:** The expression of PPARs in the skin is an indisputable fact, the three subtypes are expressed in physiological conditions, in epidermis, dermis, sebaceous gland, hair follicle, as well as in human melanocytes and immature human Langerhans cells. Its activation produces variable effects on the skin, including the pro-differentiation, antiproliferative and immunomodulatory functions. **Conclusion:** The PPARs are object of multiple investigations related to cutaneous pathology, presenting as interesting therapeutic targets in diseases such as acne, rosacea, psoriasis, atopic dermatitis, scarring alopecias, neoplasias (melanoma, squamous cell carcinoma, vascular tumors) and other diverse disorders.*

\* Residente del postgrado de dermatología y sifilografía.

‡ Dermatólogo-Dermatopatólogo.

§ Dermatólogo-Dermatólogo pediatra.

Hospital Universitario de Caracas. Servicio de Dermatología. Caracas, Venezuela.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido: 30/enero/2019.

Aceptado: 22/abril/2019.



## INTRODUCCIÓN

Los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) son factores de transcripción activados por ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales nucleares, que incluye receptores de retinoides, receptor de retinoide A (RAR), receptor de retinoide X (RXR), receptor de glucocorticoides (GR), receptores hepáticos X (LXR) y el receptor pregnano X (PXR) (Figura 1).<sup>1,2</sup>

Los PPAR fueron identificados por primera vez en 1990 por Issemann y Green. Posterior-

mente, se describieron tres subtipos distintos de PPAR, PPAR alfa (PPAR $\alpha$ ), PPAR beta/delta (también conocido como PPAR $\beta$  o PPAR $\delta$ ) y PPAR gamma (PPAR $\gamma$ ).<sup>1</sup>

## Estructura y función

Los PPAR muestran un dominio de unión al ADN (DBD) en el N-terminal y un dominio de unión del ligando (LBD) en el C-terminal, separados ambos por una región bisagra que actúa como un sitio de acoplamiento para los cofactores. Las tres isoformas de PPAR exhiben un 80% de homología y tienden a diferenciarse

en el LBD, lo que confirma su diferente respuesta a varios ligandos.<sup>2,3</sup>

Todos los subtipos son activados por ligandos endógenos y exógenos (sintéticos). Después de su unión a ligandos, los PPAR experimentan un cambio conformacional que causa la translocación al núcleo y la heterodimerización con el RXR. La unión del ligando facilita la unión al ADN. El heterodímero PPAR-RXR se une a una porción de ADN en la región promotora de los genes diana, llamado elemento de respuesta del proliferador de peroxisoma (PPRE), que modula la expresión de varios genes implicados en diferentes procesos fisiológicos o patológicos (Figura 1).<sup>2</sup>

Las funciones de PPAR también dependen de la unión con diferentes coactivadores y proteínas correpresoras.<sup>1,2</sup>

Debido a la importancia de estos receptores en la regulación de la energía y el metabolismo de los lípidos, un extenso repertorio de ligandos sintéticos está disponible en las compañías farmacéuticas. Se han desarrollado ligandos sintéticos tales como hipolipemiantes y fármacos que sensibilizan la insulina, y algunos están aprobados para el tratamiento de trastornos lipídicos y diabetes, los más destacados son los fibratos activadores de PPAR $\alpha$  y las tiazolidinedionas (TDZ) o glitazonas activadoras de PPAR $\gamma$  (troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona). El uso de los compuestos activadores de PPAR es de gran interés en la terapia dermatológica, tanto a través de las rutas tópicas como sistémicas.<sup>1</sup>

Durante los últimos 15 años, la investigación sobre el papel de los PPAR en la piel ha descubierto efectos considerables en la homeostasis epidérmica y la inflamación.<sup>1</sup>

### Localización de PPAR en la piel

PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  se expresan preferentemente en la epidermis suprabasal (queratinocitos diferenciados), mientras que PPAR $\beta/\delta$  está presente en toda la epidermis. El epitelio del folículo piloso humano expresa todos los isotipos PPAR con una relación inversa entre la expresión de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  y el marcador de células progenitoras epidérmicas Tcf3.<sup>1,3</sup>

Por otro lado, en las glándulas sebáceas cultivadas se observó el ARNm y la proteína nuclear de todos los isotipos PPAR. Por otra parte, aunque hay escasa expresión de PPAR en la dermis *in vivo*, se ha informado de la expresión constitutiva de PPAR $\gamma$  en fibroblastos cultivados.<sup>1,3,4</sup> Los tres isotipos de PPAR se expresan en las poblaciones de células dendríticas de la epidermis (melanocitos humanos y células de Langerhans epidérmicas inmaduras), así como en linfocitos T y B en ratones y humanos.<sup>1,3,5</sup> El hecho de que los PPAR no sólo se expresen en los queratinocitos, sino también en las células inmunes cutáneas, sugiere un perfil farmacológico favorable. Esta información proporciona pistas importantes sobre la función fisiológica de PPAR en la piel. Como se describe a continuación, los PPAR desempeñan un papel importante en la regulación de la inflamación, las respuestas

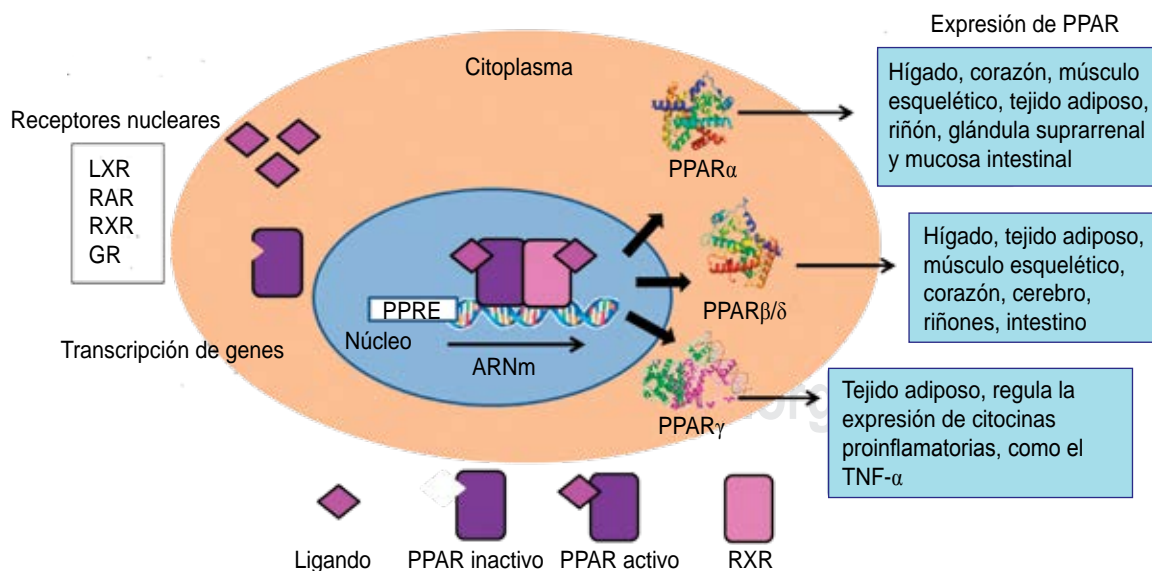


Figura 1. Mecanismo de acción y expresión de PPAR.

inmunológicas, la proliferación celular, la diferenciación celular y la apoptosis.

## ROL DE PPAR EN BIOLOGÍA CUTÁNEA

### Diferenciación de queratinocitos y formación de la barrera epidérmica

Aunque PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  se expresan a niveles más bajos en la piel, su expresión aumentada se observa durante el proceso de diferenciación. La activación de PPAR $\alpha$  induce la proliferación y diferenciación de queratinocitos, así como el desarrollo de la función de barrera.<sup>5</sup>

Se ha demostrado que el tratamiento de queratinocitos humanos cultivados con clofibrato u otros ligandos de PPAR $\alpha$  aumenta la expresión de involucrina y transglutaminasa que son esenciales para la formación de la barrera epidérmica. De forma similar, se ha encontrado que la activación de PPAR $\alpha$  incrementa la expresión de profilagrina, su conversión a filagrina y la expresión de loricrina en la piel fetal, una proteína estructural clave de la envoltura cornificada.<sup>3,5</sup>

Asimismo, se logró demostrar recientemente que la eupatilina (agonista de PPAR $\alpha$ ) inhibió la expresión de citocinas inflamatorias inducida por oxazolona al estimular la expresión de linfopoyetina estromal tímica (TSLP), proteína que forma parte del funcionamiento de la barrera cutánea. La expresión de PPAR $\alpha$  se reduce no sólo en un contacto alérgico inducido por 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) en el modelo de ratón, sino también en humanos con dermatitis atópica (Figura 2).<sup>6</sup>

Hallazgos similares se obtuvieron en un estudio experimental con activadores de PPAR $\alpha$  (WY14643), PPAR $\delta$  (GW1514) y PPAR $\gamma$  (ciglitazona) vía tópica, que aumentan el colesterol epidérmico, los ácidos grasos y la síntesis de esfingolípidos. Además, la formación del cuerpo lamelar, la secreción y el procesamiento post-secreción se aceleran significativamente después de la disrupción aguda de la barrera, y la actividad de la beta-glucocerebrosidasa epidérmica, una enzima clave en el procesamiento de lípidos, esenciales para la integridad de la barrera cutánea.<sup>7</sup>

En general, varios PPAR parecen tener diferentes grados de efectos prodiferenciadores en los queratinocitos. En la *tabla 1* se esquematiza el papel de los PPAR en la homeostasis epidérmica.

### Inflamación

En ratones mutantes, la deficiencia de PPAR $\alpha$  desplaza el equilibrio Th1/Th2 hacia el fenotipo Th1 proinflamatorio. De forma similar, los ligandos de PPAR $\beta/\delta$  también ejercen acciones antiinflamatorias al disminuir las citocinas inflamatorias, incluidas IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-10 e IL-12, reduciendo la expresión del óxido nítrico sintetasa e inhibiendo la apoptosis de macrófagos humanos.<sup>8,9</sup>

Los agonistas de PPAR $\gamma$  regulan la proliferación de linfocitos T y la activación inmune e inhiben la IL-2 y el IFN- $\gamma$  después de la activación de las células T. PPAR $\gamma$  inhibe la secreción de IL-12, que podría perjudicar la formación de linfocitos Th-1; asimismo, disminuye los niveles de IL-8, regulando negativamente la expresión de ICAM-1 inducida

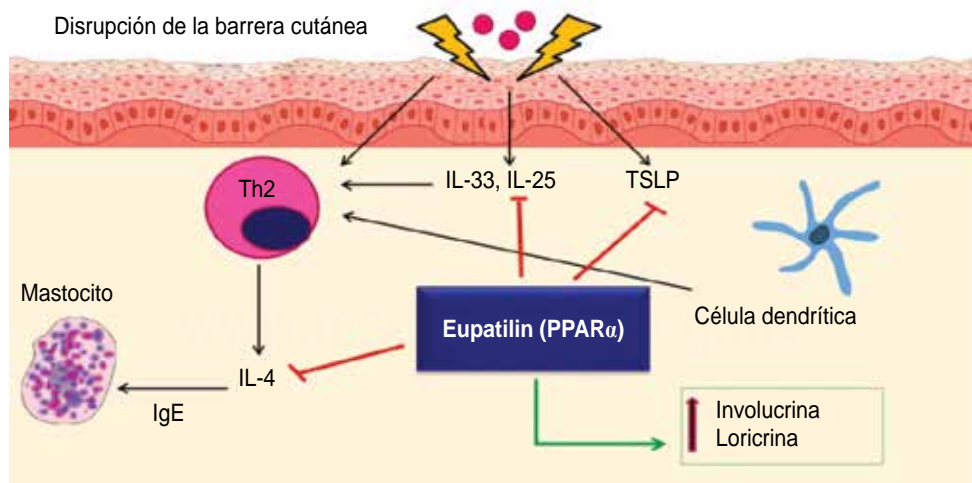


Figura 2. La eupatilina (agonista de PPAR $\alpha$ ) aumenta la actividad transcripcional y la expresión de PPAR $\alpha$  en una línea celular de queratinocitos.

Tabla 1. Papel de los PPAR en la homeostasis epidérmica.

Efectos	Receptores	Objetivo final
Reparación de barreras Aumento de síntesis de lípidos. Cuerpo lamelar Antiproliferativos Promueven la diferenciación, formación del SC	PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ y PPAR $\gamma$ PPAR $\alpha$ y PPAR $\gamma$	Involucrina, loricrina, filagrina, transglutaminasa, $\beta$ -glucocerebrosidasa, ADRP, FIAF, ABCA12
Normalización del pH Homeostasis de barrera	PPAR $\alpha$ PPAR $\gamma$	Acuaporina 3

ABAC12: familia de transportadores de casete de unión a ATP 12, ADRP: proteína relacionada con la diferenciación adiposa, DHA: ácido docosahexaenoico, FIAF: factor adiposo inducido por el ayuno.

por factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e inhibe las quimiocinas CXC inducidas por interferón-gamma (INF- $\gamma$ ).<sup>3,9</sup>

Un ensayo reciente también ha identificado al PPAR $\gamma$  como un regulador negativo de la diferenciación Th17; antagoniza las señales inflamatorias al interferir con la translocación nuclear de NF- $\kappa$ B con la consiguiente reducción de la expresión de citocinas inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-12, IL-21, IL-23, TNF- $\alpha$  y ciclooxigenasa-2 (COX-2) en queratinocitos humanos normales y linfocitos tratados con lipopolisacárido (LPS) o TNF- $\alpha$ . En las lesiones cutáneas similares a la psoriasis desencadenada en ratones por IL-21, la aplicación tópica de GED-0507-34L redujo el infiltrado celular y la hiperplasia epidérmica, normalizando el proceso de diferenciación. Los resultados indican que este agonista de PPAR $\gamma$  posee propiedades antiinflamatorias útiles para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel, incluida la psoriasis.<sup>3,5</sup>

### Producción de sebo

PPAR $\gamma$  y PPAR $\alpha$  se expresan en sebocitos humanos, y su activación por ligandos específicos promueve la lipogénesis de los sebocitos. Al parecer, la activación de PPAR $\alpha$  aumenta la apoptosis inducida por diferenciación; por lo tanto, puede contribuir a la comedogénesis folicular. La activación de PPAR $\beta/\delta$  es importante en las últimas etapas de la maduración de los sebocitos.<sup>3,4</sup>

Por otro lado, PPAR $\gamma$  parece correlacionarse con el estado más diferenciado de los sebocitos. Estudios recientes han demostrado que está presente en la glándula sebácea normal e hiperplásica, mientras que sus niveles de expresión están disminuidos en adenoma sebáceo y células de carcinoma sebáceo, lo que refleja un patrón de expresión ligado a la maduración. Además, el ácido araquidónico y los cetometabolitos de ácido araquidónico (p. ej., 5-KETE [5-oxo-6E, 8Z, 11Z, ácido 14Z-eicosatetraenoico], 12-KETE [12-oxo-5Z, 8Z, 10E, ácido 14Z-eicosatetraenoico])

parecen regular las vías de señalización de PPAR $\gamma$ , que a su vez modulan la biosíntesis de fosfolípidos e inducen la síntesis de lípidos neutros, resaltando la importancia de la señalización PPAR $\gamma$  activada por ligando endógeno en la biología de los sebocitos humanos y sugieren que PPAR $\gamma$  podría ser un candidato prometedor para el tratamiento clínico de los trastornos de la glándula sebácea.<sup>10</sup>

### Folículo piloso

Se ha encontrado que PPAR $\beta/\delta$  es un factor importante en la morfogénesis del folículo piloso en estudios con animales, y su delección se asocia con un retraso significativo en el desarrollo del folículo piloso en modelos murinos experimentales. Este retraso surge específicamente en la etapa de clavija del cabello y se ha atribuido principalmente a la apoptosis prematura aumentada de los queratinocitos foliculares. Al parecer, PPAR $\beta/\delta$  se expresa en queratinocitos foliculares durante todo el proceso de morfogénesis folicular, pero es importante sólo durante el proceso de elongación del folículo piloso con etapas iniciales como engrosamiento epidérmico. Sin embargo, se necesitarán datos prospectivos de estudios clínicos para su función terapéutica en el crecimiento del pelo.<sup>3,9</sup>

### Melanogénesis

Se ha detectado la expresión de ARNm de los tres subtipos de PPAR en melanocitos y se observó que los activadores de PPAR $\alpha$  (WY-14643) y PPAR $\gamma$  (ciglitazone) inhibían la proliferación de melanocitos de forma dependiente de la dosis; planteándose que el aumento en la pigmentación se debió a la estimulación de la actividad de tirosinasa sin afectar la expresión de esta enzima.<sup>11</sup> Por otra parte, el ácido 12-hidroxiesteárico (12-HSA), un panagonista de PPAR, fue evaluado recientemente mediante formulaciones cosméticas dos veces al día durante tres semanas en

ambas caras y axilas demostrando un beneficio aclarante significativo, en comparación con el control del vehículo después de 10 días de aplicación. Esto aporta nuevos datos sobre la activación PPAR en la reducción de la melanogénesis mediante la inhibición de la transferencia de melanosomas de melanocitos a queratinocitos y el potencial efecto antiinflamatorio moderado en la producción de prostaglandina E2.<sup>12</sup>

## PPAR Y PATOLOGÍA CUTÁNEA

En los últimos años se ha estudiado el papel de los PPAR en la patogenia de numerosos trastornos de la piel que van desde trastornos inflamatorios como el acné vulgar y la psoriasis hasta tumores malignos cutáneos como melanomas malignos y carcinomas de células escamosas.

### Psoriasis

Los investigadores han detectado aumento de PPAR $\beta/\delta$  en lesiones psoriásicas. Asimismo, observaron la expresión de este receptor en células T humanas activadas en lesiones psoriásicas. Los agonistas de PPAR $\gamma$  modulan las acciones antiinflamatorias reduciendo los niveles de citocinas inflamatorias como IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1. Se ha informado que la administración sistémica de troglitazona (agonista de PPAR $\gamma$ ), frenó los síntomas clínicos de la psoriasis crónica e invirtió el fenotipo anormal de la piel psoriásica trasplantada; esto debido a inhibición de la proliferación de queratinocitos y por ende disminución de la hiperplasia epidérmica; sin embargo, actualmente no se recomienda su uso por los efectos secundarios reportados.<sup>3,5,13</sup>

Asimismo, algunos estudios piloto indican que los agonistas PPAR tópicos en monoterapia no ejercen un fuerte efecto antipsoriásico, por lo que se requieren estudios prospectivos con más cantidad de pacientes para su recomendación.<sup>14,15</sup> Aunque todos los isotipos de PPAR actúan en diversos grados sobre los factores patogénicos de la psoriasis, actualmente no es posible distinguir un isotipo que sea más útil en el tratamiento de la psoriasis.

### Dermatitis

Como ya se ha mencionado, los PPAR reducen ciertos mediadores inflamatorios en la piel y regulan la homeostasis de la barrera epidérmica, cuyas alteraciones contribuyen a la inflamación asociada con dermatitis de cualquier origen.<sup>3,9</sup> Se ha evidenciado una regulación negativa de PPAR $\alpha$  en

dermatitis atópica. La piel lesionada muestra una reducción de casi 50% en la expresión de PPAR $\alpha$  en comparación con la piel normal, y la regulación negativa de PPAR $\alpha$  al influir en la vía lipídica puede estar relacionada con el desarrollo o mantenimiento de la dermatitis atópica.<sup>16</sup> Asimismo, PPAR $\alpha$  aumenta en dermatitis de contacto alérgica, mientras que PPAR $\gamma$  desempeña un papel crucial en la regulación de genes que están involucrados en la proliferación celular, componentes específicos de la vía inflamatoria TH2 y el mantenimiento de la barrera cutánea.<sup>3,9</sup>

### Acné vulgar

Los PPAR influyen en dos de los factores del mecanismo patogénico del acné, el aumento de producción de sebo y la inflamación, debido a su efecto en la deposición lipídica en los sebocitos y la inhibición de la expresión génica proinflamatoria, así como la regulación negativa de las citocinas inflamatorias. Las dos isoformas, PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , son las que se consideran involucradas en la biología de los sebocitos. Por lo tanto, es probable que cuando falta el PPAR $\gamma$ , la regulación inflamatoria de las glándulas sebáceas falle y se activen las reacciones autoinflamatorias. Además, la producción de lípidos en glándulas sebáceas de acné es más alta que en las glándulas sebáceas sanas, lo que sugiere que el efecto primario de PPAR $\gamma$  podría ser regular la inflamación y también mantener el equilibrio de la producción de lípidos, pero no simplemente el nivel de lípidos. Esto sugiere que el PPAR $\gamma$  podría ser un objetivo clínico en los sebocitos afectados en el tratamiento del acné vulgar.<sup>17,18</sup>

Por otro lado, la evidencia reciente indica el papel del leucotrieno B4 (LTB4) en el desarrollo de lesiones inflamatorias del acné. Curiosamente, LTB4 es también un ligando natural para PPAR $\alpha$ . Recientemente, Zouboulis informó que el tratamiento sistémico con zileutón (inhibidor de la lipooxigenasa 5) reduce las lesiones inflamatorias en pacientes con acné con la disminución concomitante de la cantidad de hidroperóxidos de sebo, lo que indica que estos compuestos tienen un papel en la patogénesis que ejerce actividad proinflamatoria en la unidad pilosebácea. El zileutón inhibió la síntesis de sebo a un nivel similar al de dosis baja de isotretinoína. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la capacidad del zileutón para inhibir la formación de LTB4, se puede implicar un efecto en los PPAR, especialmente mediante la inactivación de PPAR $\alpha$ .<sup>19</sup>

### Rosácea

Como se mencionó anteriormente, la activación de los tres PPAR desencadena respuestas antiinflamatorias mediante

la modulación de varios efectores inmunes y moléculas de adhesión. Estudios previos han demostrado que el ácido acelaico modula la respuesta inflamatoria en los queratinocitos humanos normales a través de la inducción de la expresión de ARNm de PPAR $\gamma$ , así como su activación, lo que refuerza la lógica del empleo de ácido acelaico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel como la rosácea.<sup>20</sup> Sobre la base de estos hallazgos, investigadores evaluaron recientemente la penetración de pioglitazona y analizaron su efectividad en el tratamiento de esta enfermedad para mejorar la permeabilidad y, por ende, la duración de acción del fármaco; utilizaron además potenciadores de penetración (ácido linoleico, escualeno, mentol, pirrolidina, azona, limoneno y cineol), demostrando que el limoneno era el potenciador de penetración más efectivo para promover la penetración de pioglitazona a través de la piel, concluyendo que esta combinación podría usarse como un tratamiento terapéutico para la rosácea al mejorar los procesos inflamatorios subyacentes.<sup>21</sup>

### Alopecias cicatriciales

En los últimos años se han adoptado varios enfoques para estudiar las funciones *in vivo* de PPAR $\gamma$  usando deleciones específicas de tejido. Un estudio importante muestra que PPAR $\gamma$  es necesario para el mantenimiento de un compartimiento celular epitelial funcional en folículos pilosos murinos, y que la deleción dirigida de PPAR $\gamma$  en el área del bulbo/istmo del cabello genera una patología cutánea que se asemeja al liquen plano pilaris (LPP) en varios aspectos.<sup>22</sup> PPAR $\gamma$  es crucial para regular la adipogénesis, promueve la maduración de los sebocitos, morfogénesis del folículo piloso y el mantenimiento de la unidad pilosebácea. La desregulación o ablación de la señalización de PPAR $\gamma$  da como resultado un retraso temporal de la morfogénesis del folículo piloso y el ciclado defectuoso del cabello.<sup>23</sup>

Actualmente existen resultados alentadores con la administración de pioglitazona a dosis diaria de 15 mg en el LPP. Dos estudios informaron resultados positivos en la mayoría de los pacientes; en un análisis, cinco pacientes con remisión y 12 que experimentaron alguna mejoría y en otro estudio, 16 pacientes mostraron una marcada mejoría.<sup>24,25</sup> Más recientemente se ha reportado que la activación del receptor de PPAR $\gamma$  actúa como regulador negativo del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF $\beta$ 1), y junto a la dehidroepiandrosterona (DHEA) (hormona inmunoreguladora para las funciones de PPAR, juegan un papel importante en la patogenia de la alopecia frontal fibrosante.<sup>26</sup> El trabajo futuro delineará el mecanis-

mo exacto por el cual PPAR $\gamma$  regula la inflamación perifolicular y su relevancia potencial para las alopecias humanas.

### Cáncer de piel no melanoma

Los agonistas de PPAR podrían actuar como supresores tumorales debido a su efecto regulador en la diferenciación y proliferación celular, la propiedad antiinflamatoria y la inhibición de la angiogénesis, y tanto los estudios *in vitro* como *in vivo* de tipos de cáncer humanos múltiples han demostrado propiedades quimioproliféricas de activadores de PPAR en virtud de inducir apoptosis de células tumorales e inhibición de la angiogénesis inducida por tumores.<sup>3</sup> Existe una cascada molecular novedosa que participa en la respuesta inflamatoria de la piel a la exposición UV excesiva y que probablemente esté involucrada en el rol procarcinógeno desempeñado por PPAR $\beta/\delta$  en la piel murina expuesta a la radiación ultravioleta.<sup>27</sup> De igual manera, la expresión de PPAR $\beta/\delta$  o PPAR $\gamma$  redujo notablemente el volumen del tumor en xenoinjertos ectópicos. De manera importante, la expresión de PPAR o la activación del ligando tuvo un impacto importante en la clonogenicidad y/o el volumen tumoral. Por lo tanto, PPAR $\beta/\delta$  o PPAR $\gamma$  podría ser terapéuticamente dirigido para el tratamiento de carcinomas de células escamosas. Sin embargo, el conocimiento de estas modalidades es inadecuado, y los estudios futuros podrían delinear su mecanismo exacto de acción y eficacia en la prevención de tumores malignos cutáneos.<sup>28</sup>

### Melanoma

En la actualidad existen datos limitados sobre el papel de los PPAR en el melanoma. El klotho es una enzima (proteína transmembrana) que en humanos está codificada por el gen KL, cuyos niveles séricos disminuyen drásticamente a los 40 años. La mayoría de los estudios sobre el klotho en el cáncer se ha centrado en la expresión de esta proteína en la célula tumoral. Se ha sugerido que el klotho exógeno inhibe la internalización y la señalización de Wnt5A, que conduce a la metástasis del melanoma y la resistencia a la terapia dirigida. Se ha investigado si aumentar el klotho en el microambiente envejecido podría ser una estrategia efectiva para el tratamiento del melanoma. Se ha demostrado que la rosiglitazona aumenta el klotho y disminuye Wnt5A en células tumorales, reduciendo la carga de inhibidores de BRAF y tumores resistentes a inhibidores BRAF en ratones ancianos, pero no jóvenes. Sin embargo, cuando se usó en combinación con PLX4720, la carga tumoral se redujo en ratones jóvenes y ancianos, incluso en tumores resistentes.<sup>29</sup>

También se ha observado que PPAR $\beta/\delta$  se expresa en células de melanoma humano y su activación inhibió el crecimiento celular *in vitro*. Esta inhibición se atribuye a la unión directa de PPAR $\beta/\delta$  al promotor supresor de tumores de Wilms (WT1), que suprime su actividad y, en consecuencia, los efectos estimulantes del crecimiento de WT1 en estas células de melanoma.<sup>3,30</sup> El uso de glitazonas como terapia adyuvante para el melanoma puede proporcionar una nueva estrategia de tratamiento para pacientes con melanoma de mayor edad que han desarrollado resistencia a vemurafenib.<sup>30</sup>

Sin embargo, deben realizarse más investigaciones para identificar qué ligandos de PPAR podrían ser un nuevo fármaco antimelanoma y podrían proporcionar el ímpetu inicial para los próximos ensayos clínicos en el tratamiento del melanoma.

### Trastornos diversos

Debido a sus propiedades antiangiogénicas, varios investigadores han probado los agonistas de PPAR $\gamma$  en el tratamiento de tumores vasculares como el sarcoma de Kaposi y el angiosarcoma; gracias a sus efectos inhibidores en la proliferación de melanocitos y la melanogénesis, se han probado sus efectos en melasma y en hirsutismo, ya que reducen los niveles de insulina por su acción antifibrótica e inhibición de la producción de colágeno en enfermedades como esclerodermia.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

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. El estudio progresivo de

los PPAR en diversas enfermedades cutáneas está poniendo de manifiesto el papel específico de cada uno de ellos, ampliando sus funciones biológicas hasta ahora descritas. De esta manera, la expresión de PPAR $\alpha$  se halla disminuida en fenómenos hiperproliferativos como psoriasis, así como en pacientes con dermatitis atópica. Se ha observado que la activación de PPAR $\alpha$  es también beneficiosa en modelos de dermatitis irritativa y alérgica de contacto, queratosis actínica y carcinoma espinocelular, entre otros procesos, mientras que en los dos últimos, la expresión de PPAR $\beta/\delta$  se encuentra aumentada, contribuyendo principalmente en la formación de la barrera cutánea.

Cuando todos los PPAR son activados por sus agonistas, son capaces de aumentar la producción de sebo tanto *in vitro* como *in vivo* en humanos, lo que advierte precaución en su uso en casos de acné. Sin embargo, actualmente existe un inhibidor de PPAR $\alpha$  con buenos efectos terapéuticos similares a dosis bajas de isotretinoína.

La estimulación de PPAR $\gamma$  marcará el comienzo de una nueva era de eficiencia en el manejo de las alopecias, con especial importancia en el liquen plano pilaris.

Así como los esteroides revolucionaron la terapia dermatológica en la primera mitad del siglo XX, y posteriormente fueron los retinoides los que se han utilizado ampliamente en diversos trastornos cutáneos, quizás los receptores PPAR, sus agonistas y antagonistas junto con la terapia biológica sean el futuro de la terapia en dermatología.

#### Correspondencia:

**Luisa Elena Montilla Calderón**

Caracas. Dto. Capital.

Avenida Sucre, Los Dos Caminos.

Teléfono: 04243043574.

E-mail: luisaelenamontilla002@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

- Schmuth M, Moosbrugger-Martinz V, Blunder S, Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841 (3): 463-473.
- La Paglia L, Listí A, Caruso S, Amodeo V, Passiglia F, Bazan V et al. Potential role of ANGPTL4 in the cross talk between metabolism and cancer through PPAR signaling pathway. *Hindawi Publishing Corporation*. 2017; 8187235: 1-15.
- Gupta M, Mahajan VK, Metha KS, Chauhan PS, Rawat R. Peroxisome proliferator- activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: the 'future' in dermatology therapeutics? *Arch Dermatol Res*. 2015; 307 (9): 767-780.
- Furue M, Takemura M, Nishio K, Sato Y, Nagata S, Kan N. Immunohistological localization of peroxisome proliferator- activated receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  in human sebaceous glands. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2016; 107 (11): 199-203.
- Schuetz R, Rawlings AV, Trevisan S, Imfeld D. The PPAR $\alpha$  ligand, 10-hydroxyoctadecanoic acid, reduces facial pore size and pigmentation in normal skin. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (5): 1-10.
- Jung Y, Kim JC, Park NJ, Bong SK, Lee S, Jegal H. Eupatilin, an activator of PPAR $\alpha$ , inhibits the development of oxazolone-induced atopic dermatitis symptoms in Balb/c mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 496 (2): 508-514.
- Man MQ, Choi EH, Schmuth M, Crumrine D, Uchida Y, Elías PM. Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis,

- lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (2): 386-392.
8. Yessoufou A, Whali W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13071.
  9. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol.* 2003; 149 (1): 229-236.
  10. Dozsa A, Dezs B, Toth B, Bacsi A, Poliska S, Camera E. PPAR $\gamma$  mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (4): 910-920.
  11. Kang HY, Chung E, Lee M, Cho Y, Kang WH. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptors in human melanocytes. *Br J Dermatol.* 2004; 150 (3): 462-468.
  12. Damodaran A, Bangalore I, Shariff R, Joshi M, Cheng-Lian G. 12-Hydroxystearic acid: a peroxisome proliferator-activated receptor ligand that has antimelanogenic and antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 5 (74): 230-231.
  13. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, Zeigler M, Pershadsingh H, Benson S. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol.* 2000; 136 (5): 609-616.
  14. Kuenzli S, Saurat JH. Effect of topical PPAR beta/delta and PPAR gamma agonists on plaque psoriasis. A pilot study. *Dermatology.* 2003; 206 (3): 252-256.
  15. Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K. Pilot trial pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2005; 44 (4): 328-333.
  16. Chiba T, Takeuchi S, Esaki H. Topical application of PPAR $\alpha$  (but not  $\beta/\delta$  or  $\gamma$ ) suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Allergy.* 2012; 67 (7): 936-942.
  17. Sertznig P, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3 (3): 130-135.
  18. Dozsa A, Mihaly J, Dezs B, Cszizmadia E, Keresztessy T, Marko L et al. Decreased peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  level and signalling in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41 (5): 547-551.
  19. Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1: 188-192.
  20. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, Cardinali G, Izzo E, Graupe K et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol.* 2010; 19 (9): 813-820.
  21. Silva-Abreu M, Espinoza LC, Rodríguez-Lagunas MJ, Fábrega MJ, Espina M, García ML et al. Human skin permeation studies with PPAR $\gamma$  agonist to improve its permeability and efficacy in inflammatory processes. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 1-18.
  22. Harries MJ, Paus R. Scarring alopecia and the PPAR-gamma connection. *J Invest Dermatol.* 2009; 129 (5): 1066-1070.
  23. Islam N, Garza LA. Adipose and hair function: an aPPARent connection. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (3): 480-482.
  24. Baibergerova A, Walsh S. Use of pioglitazone in patients with lichen planopilaris. *J Cutan Med Surg.* 2012; 16 (2): 97-100.
  25. Mesinkovska NA, Tellez A, Dawes D, Piliang M, Bergfeld W. The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (2): 355-356.
  26. Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol.* 2016; 91 (6): 776-780.
  27. Degueurce G, D'Errico I, Pich C, Ibberson M, Schütz F, Montagner A et al. Identification of a novel PPAR $\beta/\delta$ /miR-21-3p axis in UV-induced skin inflammation. *EMBO Molecular Medicine.* 2016; 8 (8): 919-936.
  28. Borland MG, Kehres EM, Lee C, Wagner AL, Shannon BE, Albrecht PP et al. Inhibition of tumorigenesis by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-dependent cell cycle blocks in human skin carcinoma cells. *Toxicology.* 2018; 404-405: 25-32.
  29. Behera R, Kaur A, Webster MR, Kim S, Ndoye A, Kugel CH et al. Inhibition of age-related therapy resistance in melanoma by rosiglitazone-mediated induction of klotho. *Clin Cancer Res.* 2017; 23 (12): 3181-3191.
  30. Borland MG, Yao PL, Kehres EM, Lee C, Pritzlaff AM, Ola E et al. Editor's highlight: PPAR $\beta/\delta$  and PPAR $\gamma$  inhibit melanoma tumorigenicity by modulating inflammation and apoptosis. *Toxicol Sci.* 2017; 159 (2): 436-448.