

12 DE SEPTIEMBRE DE 03

Descubrimiento indica una nueva forma de control de la aterosclerosis

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto un interruptor genético que puede reducir de forma drástica los depósitos grasos de las arterias coronarias de ratones.

Según los investigadores, el interruptor es un regulador del proceso inflamatorio. Afecta a las células inmunes llamadas macrófagos, que son las principales responsables de la creación de las placas que obstruyen las arterias. Los científicos creen que el interruptor, el cual es una proteína llamada PPAR delta, podría ser un atractivo blanco de ataque para drogas cuyo objetivo sea controlar la inflamación en una diversidad de enfermedades, como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y del intestino y trastornos inmunes.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Ronald Evans](#), publicaron sus resultados en el número del 12 de septiembre de 2003, de la revista *Science Express*, versión electrónica de la revista *Science*. Evans y sus colegas del Instituto Salk para Estudios Biológicos colaboraron en los estudios con investigadores del Hospital Brigham and Women's y de la Universidad de Stanford.

"Estos descubrimientos son clínicamente significativos porque la inflamación misma es un estimulador importante de enfermedades de las arterias coronarias."

- Ronald M. Evans

Las PPAR son una familia de proteínas, llamadas receptores nucleares, que controlan la actividad de redes genéticas celulares. Aunque Evans y sus colegas habían descubierto a PPAR delta hace aproximadamente 12 años, la mayoría de los investigadores se habían centrado en su pariente cercana, PPAR gamma.

“La mayor parte del campo gravitaba hacia el estudio de PPAR gamma porque es el blanco de ataque de drogas antidiabéticas, las cuales representan una industria de cinco mil millones de dólares al año”, dijo Evans. “Decidimos poner toda la atención en PPAR delta porque queríamos comprender cómo funciona”.

Evans y sus colegas iniciaron un estudio hace cinco años para producir ratones en los cuales el gen de PPAR delta había sido eliminado específicamente en los macrófagos de los ratones. Eligieron el macrófago como su blanco de ataque porque se sabía que PPAR gamma controlaba la acumulación de lípidos grasos en macrófagos, un paso importante en la formación de lesiones ateroscleróticas.

En sus experimentos, los investigadores alimentaron ratones normales y deficientes en PPAR delta con una dieta grasa y compararon la formación de placas ateroscleróticas en ambas cepas de ratones.

“En estudios anteriores, habíamos encontrado que la anulación de PPAR gamma hacía que las lesiones progresaran mucho más rápidamente”, dijo Evans. “Sin embargo, para nuestra total sorpresa, obtuvimos un resultado opuesto con los knock-outs de PPAR delta. Las lesiones casi no pudieron desarrollarse, así que estos ratones tenían arterias muy limpias. Es como si se estudiara a dos hermanos de la misma familia, y a pesar de que se espera una cierta semejanza, éstos resultan ser muy diferentes”.

Los experimentos de los investigadores indicaron que, a diferencia de PPAR gamma, que regulaba la acumulación de lípidos, PPAR delta parecía controlar la vía inflamatoria en macrófagos.

Evans y sus colegas luego probaron si los genes que favorecen la inflamación en los ratones deficientes en PPAR delta se habían activado.

“Estos genes son de dos tipos”, explicó Evans. “Un conjunto de genes está involucrado en la atracción de macrófagos a las lesiones, y el otro conjunto controla las señales que envía un macrófago a otro para atraerlo a un sitio inflamatorio. Encontramos que este segundo sistema de señalización estaba completamente comprometido en los ratones knock-out para PPAR delta. De este modo, los macrófagos no saben que existe un problema, y los que llegan a la lesión no son muy eficientes; de modo que la inflamación se reduce mucho”.

Estudios adicionales revelaron un mecanismo previamente desconocido y muy poco convencional por el cual PPAR delta controla la señalización inflamatoria, dijo Evans. En lugar de simplemente activar a los genes de señalización de la inflamación, la proteína PPAR delta normalmente secuestra una proteína represora inflamatoria llamada BCL-6, lo que permite que la señalización inflamatoria avance. Así que cuando se anula a PPAR delta, se bloquea por drogas o se afecta mediante un activador químico

llamado “ligando”, BCL-6 se libera para reprimir la inflamación.

El descubrimiento de este nuevo tipo de mecanismo regulador podría proporcionar a los investigadores de un modelo que será útil para descifrar otros sistemas de señalización molecular que funcionen de forma similar, dijo Evans.

Evans enfatizó que el descubrimiento del poderoso efecto de PPAR delta en el control de la inflamación en macrófagos sugiere que podría convertirse en un blanco de ataque importante para drogas que traten la aterosclerosis, así como otras enfermedades.

“Estos descubrimientos son clínicamente significativos porque la inflamación misma es un estimulador importante de enfermedades de las arterias coronarias -como observamos en este estudio- pero también de cánceres, de enfermedades neurodegenerativas, de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, de enfermedades inflamatorias del intestino y de muchos trastornos en los cuales el sistema inmune funciona incorrectamente”.

“Así que el descubrimiento de una nueva vía para suprimir la inflamación tiene implicaciones de gran envergadura, en parte, porque ahora puede ser estudiada detalladamente y, en segundo lugar, porque puede ser controlada por una droga que es activa por vía oral”, dijo Evans.

Para ampliar su comprensión de PPAR delta y de su potencial clínico, Evans y sus colegas están explorando actualmente la función de la proteína en varias otras células, como células adiposas y células musculares.

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto un interruptor genético que puede reducir de forma drástica los depósitos grasos de las arterias coronarias de ratones.

Según los investigadores, el interruptor es un regulador del proceso inflamatorio. Afecta a las células inmunes llamadas macrófagos, que son las principales responsables de la creación de las placas que obstruyen las arterias. Los científicos creen que el interruptor, el cual es una proteína llamada PPAR delta, podría ser un atractivo blanco de ataque para drogas cuyo objetivo sea controlar la inflamación en una diversidad de enfermedades, como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y del intestino y trastornos inmunes.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Ronald Evans](#), publicaron sus resultados en el número del 12 de septiembre de 2003, de la revista *Science Express*, versión electrónica de la revista *Science*. Evans y sus colegas del Instituto Salk para Estudios Biológicos colaboraron en los estudios con investigadores del Hospital Brigham and Women's y de la Universidad de Stanford.

Las PPAR son una familia de proteínas, llamadas receptores nucleares, que controlan la actividad de redes genéticas celulares. Aunque Evans y sus colegas habían descubierto a PPAR delta hace aproximadamente 12 años, la mayoría de los investigadores se habían centrado en su pariente cercana, PPAR gamma.

“La mayor parte del campo gravitaba hacia el estudio de PPAR gamma porque es el blanco de ataque de drogas antidiabéticas, las cuales representan una industria de cinco mil millones de dólares al año”, dijo Evans. “Decidimos poner toda la atención en PPAR delta porque queríamos comprender cómo funciona”.

Evans y sus colegas iniciaron un estudio hace cinco años para producir ratones en los cuales el gen de PPAR delta había sido eliminado específicamente en los macrófagos de los ratones. Eligieron el macrófago como su blanco de ataque porque se sabía que PPAR gamma controlaba la acumulación de lípidos grasos en macrófagos, un paso importante en la formación de lesiones ateroscleróticas.

En sus experimentos, los investigadores alimentaron ratones normales y deficientes en PPAR delta con una dieta grasa y compararon la formación de placas ateroscleróticas en ambas cepas de ratones.

“En estudios anteriores, habíamos encontrado que la anulación de PPAR gamma hacía que las lesiones progresaran mucho más rápidamente”, dijo Evans. “Sin embargo, para nuestra total sorpresa, obtuvimos un resultado opuesto con los knock-outs de PPAR delta. Las lesiones casi no pudieron desarrollarse, así que estos ratones tenían arterias muy limpias. Es como si se estudiara a dos hermanos de la misma familia, y a pesar de que se espera una cierta semejanza, éstos resultan ser muy diferentes”.

Los experimentos de los investigadores indicaron que, a diferencia de PPAR gamma, que regulaba la acumulación de lípidos, PPAR delta parecía controlar la vía inflamatoria en macrófagos.

Evans y sus colegas luego probaron si los genes que favorecen la inflamación en los ratones deficientes en PPAR delta se habían activado.

“Estos genes son de dos tipos”, explicó Evans. “Un conjunto de genes está involucrado en la atracción de macrófagos a las lesiones, y el otro conjunto controla las señales que envía un macrófago a otro para atraerlo a un sitio inflamatorio. Encontramos que este segundo sistema de señalización estaba completamente comprometido en los ratones knock-out para PPAR delta. De este modo, los macrófagos no saben que existe un problema, y los que llegan a la lesión no son muy eficientes; de modo que la inflamación se reduce mucho”.

Estudios adicionales revelaron un mecanismo previamente desconocido y muy poco convencional por el cual PPAR delta controla la señalización inflamatoria, dijo Evans. En lugar de simplemente activar a los genes de señalización de la inflamación, la proteína PPAR delta normalmente secuestra una proteína represora inflamatoria llamada BCL-6, lo que permite que la señalización inflamatoria avance. Así que cuando se anula a PPAR delta, se bloquea por drogas o se afecta mediante un activador químico llamado “ligando”, BCL-6 se libera para reprimir la inflamación.

El descubrimiento de este nuevo tipo de mecanismo regulador podría proporcionar a los investigadores de un modelo que será útil para descifrar otros sistemas de señalización molecular que funcionen de forma similar, dijo Evans.

Evans enfatizó que el descubrimiento del poderoso efecto de PPAR delta en el control de la inflamación en macrófagos sugiere que podría convertirse en un blanco de ataque importante para drogas que traten la aterosclerosis, así como otras enfermedades.

“Estos descubrimientos son clínicamente significativos porque la inflamación misma es un estimulador importante de enfermedades de las arterias coronarias -como observamos en este estudio- pero también de cánceres, de enfermedades neurodegenerativas, de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, de enfermedades inflamatorias del intestino y de muchos trastornos en los cuales el sistema inmune funciona incorrectamente”.

“Así que el descubrimiento de una nueva vía para suprimir la inflamación tiene implicaciones de gran envergadura, en parte, porque ahora puede ser estudiada detalladamente y, en segundo lugar, porque puede ser controlada por una droga que es activa por vía oral”, dijo Evans.

Para ampliar su comprensión de PPAR delta y de su potencial clínico, Evans y sus colegas están explorando actualmente la función de la proteína en varias otras células, como células adiposas y células musculares.