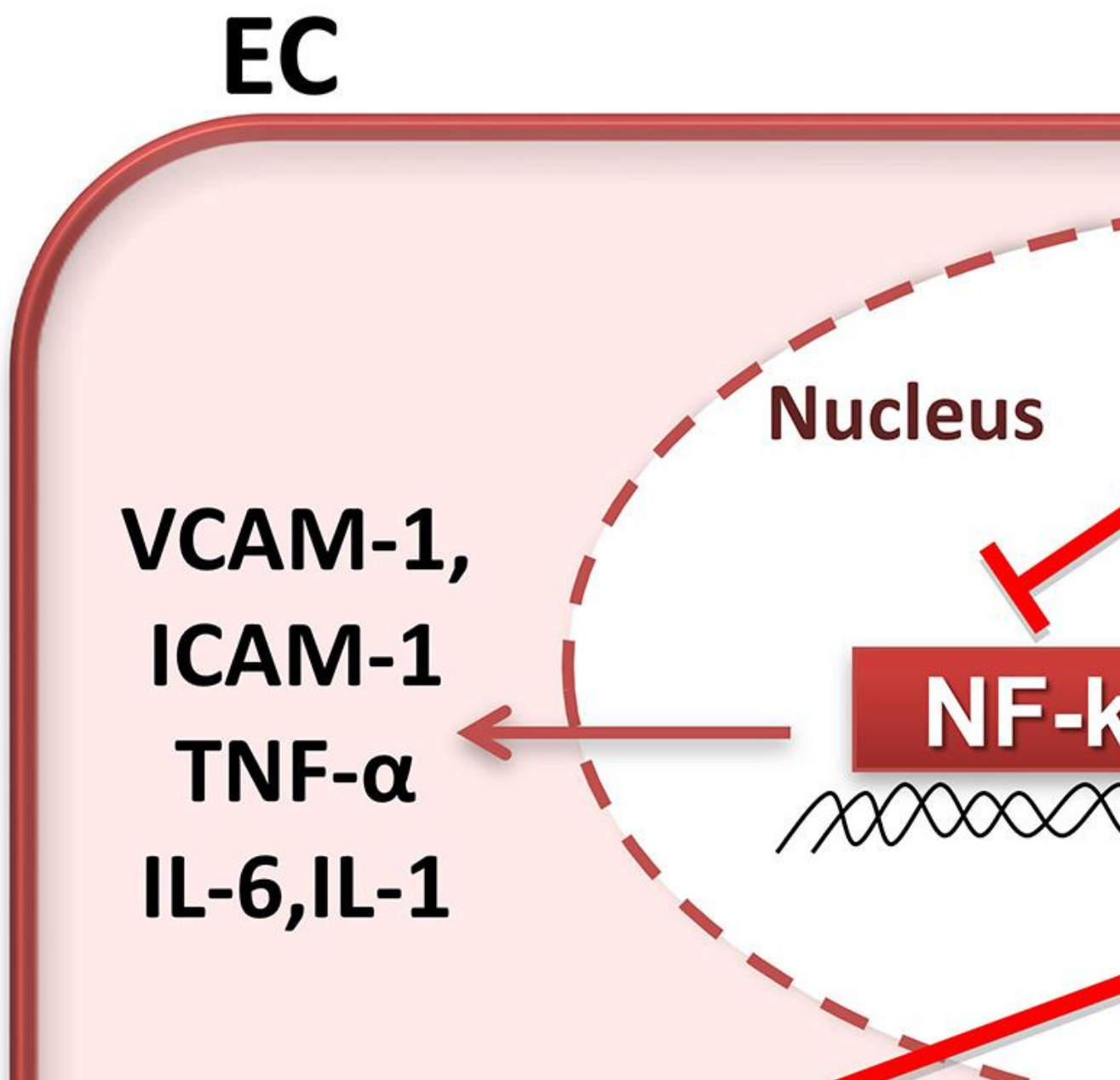
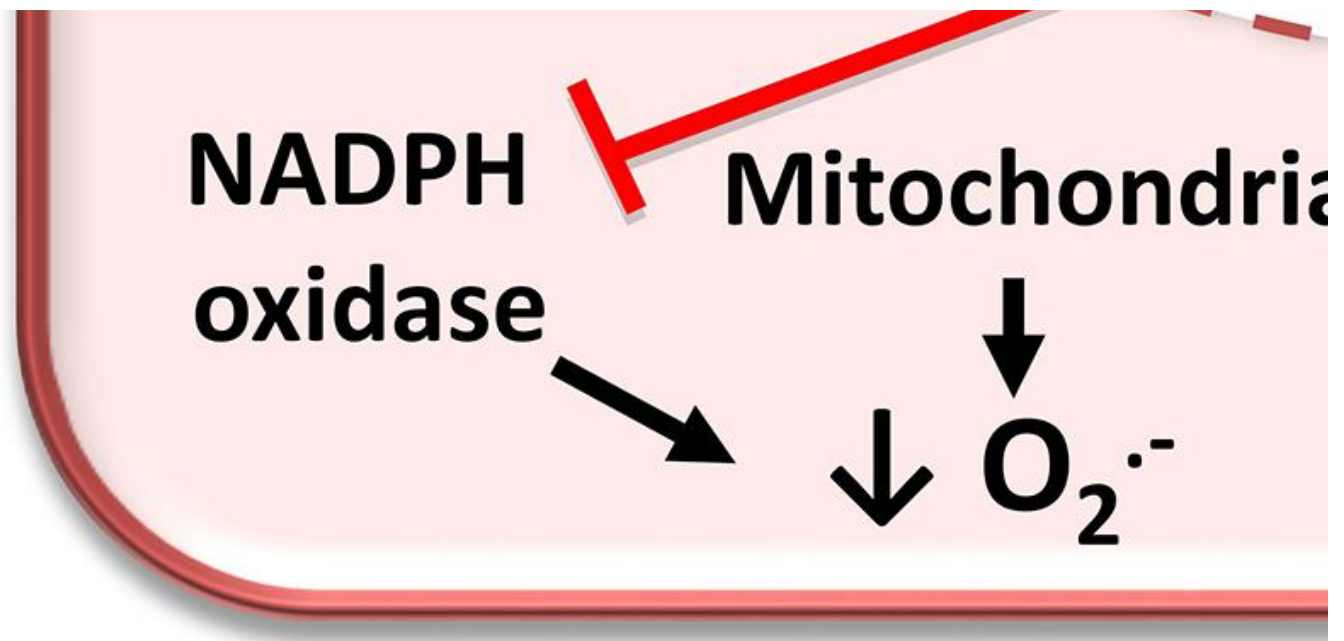
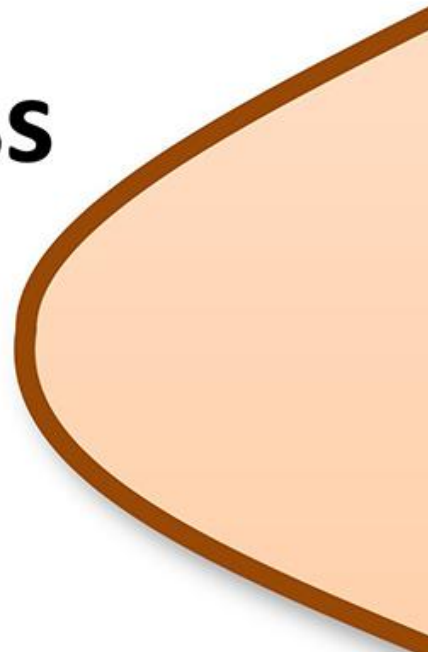


ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR BETA/DELTA(PPAR)AGONIST IN THE TREATMENT OF THE VASCULAR ALTERATIONS IN DEFFERENT EXPERIMENTAL MODELS OF METABOLIC SYNDROME





- ↓ Oxidative stress**
- ↓ Inflammation**
- ↑ eNOS activity**
- ↑ NO production**
- ↑ Relaxation**



Resumen

La disfunción endotelial desempeña un papel clave en el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular inducido por uno de los componentes esenciales del síndrome metabólico, la obesidad. El objetivo general de esta Tesis Doctoral es analizar el efecto del compuesto GW0742, agonista de receptores activados por proliferador de peroxisomas beta/delta (PPAR β/δ), sobre la función endotelial en un modelo experimental de síndrome metabólico en ratón obeso inducido por una dieta rica en grasa. Para alcanzar este objetivo se han realizado varios experimentos, que indican que la activación de PPAR β/δ previene la aparición de uno de los acontecimientos iniciales en el desarrollo de la placa de ateroma, la disfunción endotelial. La aterogénesis es la base patológica sobre la que se sustenta la enfermedad cardiovascular (angina, infarto), que es primera causa de muerte de los pacientes con síndrome metabólico. La mejora de factores que deterioran la función endotelial, tales como parámetros metabólicos sistémicos (hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, trigliceridemia, niveles de HDL), citocinas pro-inflamatorias y presión arterial elevada contribuye a este efecto protector en situación de obesidad. Además, la activación PPAR β/δ en el lecho vascular (acciones vasculares directas) también está involucrada en la mejora de la disfunción endotelial asociada al síndrome metabólico. Así, el incremento de la oxidación de ácidos grasos en el endotelio, mediada por el gen diana de PPAR β/δ , carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), mejora no solo la respuesta relajante inducida por activación calcio-dependiente de sintasa endotelial (eNOS), sino también la producción de óxido nítrico provocada por fosforilación de la eNOS mediante insulina. La activación de otro gen PPAR β/δ como la proteína desacoplante-2 (UCP2) protege al endotelio del efecto deletéreo de la endotoxemia metabólica.

Estos hallazgos sugieren que los agonistas PPAR β/δ , como el GW0742, poseen un potencial terapéutico en la prevención de la disfunción endotelial, y en consecuencia de la enfermedad cardiovascular, en situaciones de obesidad.

Algunas aportaciones importantes

Toral M et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist GW0742 prevents hypertension, vascular inflammatory and oxidative status, and endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *J Hypertens*. 2015; 33:1831-1844.

Toral M et al. Carnitine palmitoyltransferase-1 up-regulation by PPAR- β/δ prevents lipid-induced endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129:823-837.

Toral M et al. Role of UCP2 in the protective effects of PPAR β/δ activation on lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction. *Biochem Pharmacol*. 2016; 110-111:25-36.