

# ¿Modula el metabolismo lipídico del miocardio la hipertrofia cardíaca?

A. Planavila, M. Jové, A. Cabrero y M. Vázquez Carrera

Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

## INTRODUCCIÓN

La hipertrofia cardíaca aparece en respuesta a diversas patologías como la hipertensión arterial, la isquemia o la insuficiencia valvular. Aunque inicialmente el desarrollo de este proceso puede ser beneficioso, normalizando el estrés sobre la pared y manteniendo una función cardíaca normal, su mantenimiento durante tiempos prolongados es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca y de muerte súbita<sup>1</sup>.

En el inicio de esta respuesta hipertrófica participan sustancias como la angiotensina II, los agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos o la endotelina 1. Estos compuestos activan receptores asociados a proteínas G y desencadenan la aparición de hipertrofia cardíaca a través de mecanismos que implican la activación de la proteína quinasa C y la movilización del calcio intracelular. Otros compuestos también pueden provocar una respuesta hipertrófica actuando a través de receptores con actividad tirosina quinasa o bien afectando directamente a segundos mensajeros. Finalmente, un aumento de la tensión mecánica a través de sensores internos también es capaz de generar una respuesta hipertrófica en los cardiomiocitos (fig. 1)<sup>2-4</sup>.

Todos estos estímulos provocan una respuesta hipertrófica que se caracteriza por un incremento del tamaño de los cardiomiocitos, un aumento en la producción y/o acumulación de proteínas, la re-expresión de genes cardíacos fetales y una reorganización del sarcómero. Durante el desarrollo de la hipertrofia también se producen cambios en el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, los nutrientes encargados de cubrir la gran demanda de energía que requiere el bombeo continuo del corazón. En el corazón adulto normal la demanda energética es cubierta por la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa en un 65 y un 35%, respectivamente<sup>5</sup>. Sin

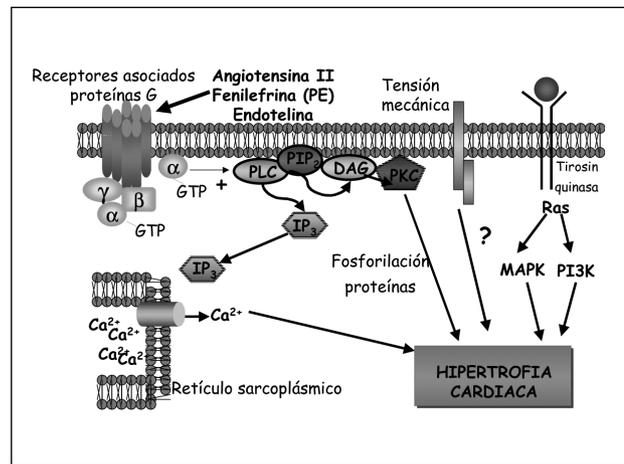


Fig. 1.—Vías de señalización implicadas en la aparición de la hipertrofia cardíaca. Determinados factores neuroendocrinos estimulan receptores asociados a proteínas G y/o receptores con actividad tirosina quinasa, los cuales activan toda una serie de segundos mensajeros que finalmente producen hipertrofia. Los cardiomiocitos también responden directamente a alteraciones en la carga o en la tensión mecánica a través de sensores internos que activan cascadas de señales prohipertróficas. DAG: Diacilglicerol. IP<sub>3</sub>: Inositol-1,4,5-trifosfato. MAPK: MAP (Mitogen-Activated Protein) Quinasas. PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa. PIP<sub>2</sub>: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. PKC: Proteína quinasa C. PLC: Fosfolipasa C.

embargo, a diferencia de otros órganos como el cerebro, el corazón es capaz de adaptar su metabolismo a la disponibilidad de sustrato energético para mantener su bombeo de manera interrumpida. De esta forma, durante el desarrollo de la hipertrofia cardíaca se observa un desplazamiento de la fuente de energía desde los ácidos grasos hacia la glucosa, situación característica del metabolismo cardíaco en el estado fetal<sup>6</sup>. Este ajuste en el metabolismo cardíaco durante la hipertrofia se produce a través de cambios en el control transcripcional de genes implicados en el transporte y metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa. Precisamente, el transporte y metabolismo de estos sustratos es regulado por una familia de receptores nucleares denominados Receptores Activados por Proliferadores Peroxisómicos (*Peroxisome Proliferator-Activated Recep-*

**Correspondencia:** Dr. Manuel Vázquez Carrera  
Unidad de Farmacología  
Facultad de Farmacia  
Diagonal, 643  
08028 Barcelona  
E-mail: mvazquezcarrera@ub.edu

tors, PPARs). Los PPARs son factores de transcripción dependientes de ligando que forman una de las subfamilias de la superfamilia de los receptores nucleares hormonales. La subfamilia de los PPARs consta de tres subtipos, PPAR $\alpha$  (NR1C1 según la nomenclatura unificada para la superfamilia de los receptores nucleares)<sup>7</sup>, PPAR $\delta/\beta$  (NR1C2) y PPAR $\gamma$  (NR1C3)<sup>8</sup>. PPAR $\alpha$ , primer miembro de la familia identificado, se expresa en tejidos con una gran actividad metabólica, tales como hígado, músculo, riñón y corazón<sup>8</sup>. En todos estos tejidos, PPAR $\alpha$  se encuentra directamente implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo energético, especialmente en el catabolismo de los ácidos grasos. Por el contrario, PPAR $\gamma$  se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo<sup>8</sup> y en células del sistema inmune. Este subtipo controla la expresión de genes implicados en la diferenciación celular (especialmente de los adipocitos), así como en el control de la utilización metabólica de la glucosa. PPAR $\delta/\beta$  es el subtipo sobre el que poseemos menos información. Se encuentra ampliamente distribuido en el organismo<sup>8</sup>, especialmente en el músculo esquelético, corazón, placenta, intestino y cerebro, donde es el subtipo de PPAR predominante<sup>8</sup>. Los PPARs son activados por un gran número de compuestos endógenos y sintéticos. Los ácidos grasos y sus derivados son ligandos del subtipo PPAR $\alpha$ <sup>9</sup>. También activan este subtipo eicosanoides naturales como el ácido 8-S-eicosatetraenoico y el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)<sup>10-13</sup>. Además, los fibratos (clofibrato, fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo), son ligandos sintéticos del PPAR $\alpha$ , y su activación es responsable de los efectos hipolipemiantes de estos fármacos<sup>11</sup>. El subtipo PPAR $\gamma$  es activado por metabolitos del ácido araquidónico (15-deoxi- $\Delta$ -12,14-prostaglandina J<sub>2</sub>, PGJ<sub>2</sub>) y por las tiazolidindionas o glitazonas (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, etc.), fármacos antidiabéticos con alta afinidad por este subtipo<sup>14</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PPARs

Una vez activados por sus ligandos, los PPARs necesitan formar un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR) (NR2B) para actuar como factores de transcripción. Estos heterodímeros PPAR-RXR son capaces de reconocer secuencias específicas del ADN situadas en los promotores de los genes diana controlados por los PPARs, y denominadas elementos de respuesta a los proliferadores peroxisómicos (PPREs, *Peroxisome Proliferator Response Elements*) (fig. 2). Estos elementos están formados por una repetición directa imperfecta (*Direct Repeat 1*,

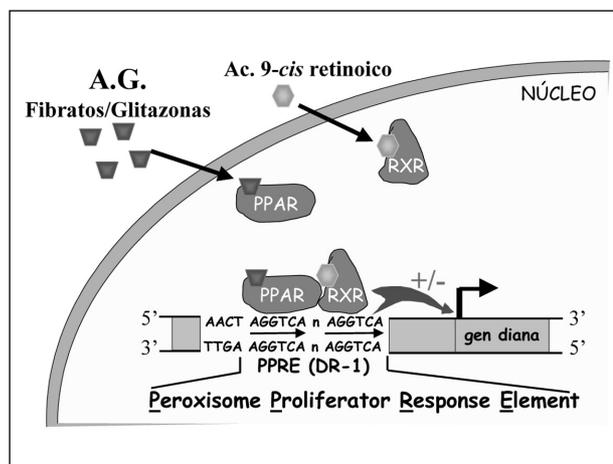


Fig. 2.—Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPARs) actúan como factores de transcripción. Tras su activación por los ligandos los PPARs heterodimerizan con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR) que se unen a elementos de respuesta (PPRE) localizados en el promotor de genes diana, regulando así su transcripción.

DR-1) de la secuencia hexamérica AGGTCA, separada, en la mayoría de los casos, por un nucleótido. En ausencia de ligando, los heterodímeros PPAR-RXR forman complejos de alta afinidad con proteínas nucleares co-represoras, lo que impide la activación transcripcional al no poder acceder el heterodímero al promotor del gen diana. Sin embargo, la unión de un ligando al PPAR induce un cambio en su conformación estructural, permitiendo su disociación de las proteínas co-represoras y su posterior unión al PPRE. Además, una vez activado por el ligando, el heterodímero PPAR-RXR es capaz de unirse a proteínas co-activadoras que promueven el inicio de la transcripción<sup>8</sup>. Como consecuencia de todas estas modificaciones en la actividad transcripcional, la unión del ligando a los PPARs favorece cambios en el nivel de expresión de los ARNm de sus genes diana. Además de estos efectos directos sobre la actividad transcripcional, los PPARs también pueden interferir con las vías de otros factores de transcripción de una forma indirecta, sin unirse al DNA, mecanismo que recibe el nombre de trans-represión. Así, por ejemplo, los PPARs pueden reprimir la transcripción génica al interferir con NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor- $\kappa$ B*), STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) y AP-1 (*Activator Protein-1*)<sup>15-17</sup>. Esta actividad represora constituye, en buena parte, la base del mecanismo a través del cual los PPARs ejercen sus efectos antiinflamatorios<sup>18</sup>.

En un determinado tipo celular la actividad de los PPARs dependerá de muchos factores (expresión relativa de estos receptores en esa célula, el promo-

tor del gen diana, la presencia de proteínas co-represoras y co-activadoras en la célula, etc.). Por otra parte, la actividad PPAR también depende de la regulación a nivel transcripcional y post-transcripcional a la que se encuentra sometida. Diferentes hormonas (glucocorticoides, insulina y leptina) y diferentes estímulos fisiológicos tales como el estrés y el ayuno, además del ritmo diurno, regulan la expresión de PPAR $\alpha$ . El control transcripcional de PPAR $\gamma$  se consigue básicamente mediante el uso de diferentes promotores, formándose así dos proteínas diferentes, PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, que presentan diferente actividad. Finalmente, procesos post-transcripcionales de fosforilación también afectan a la actividad transactivadora de los PPARs, modulando así sus funciones biológicas.

### PPARs E HIPERTROFIA CARDÍACA

En los últimos años se ha progresado notablemente en el conocimiento de los mecanismos implicados en la aparición de la hipertrofia cardíaca. Sin embargo, son mucho menos conocidos los mecanismos potenciales que pueden inhibir o incluso revertir el desarrollo de este proceso. Algunos datos sugieren que la reducción de la capacidad oxidativa de los ácidos grasos y el aumento en la utilización de glucosa en el corazón hipertrofiado, más que el resultado de la hipertrofia, podrían estar implicados en su aparición<sup>5</sup>. En este sentido se ha demostrado que la expresión de ciertos enzimas que participan implicados en la glicólisis, como es el caso de la fosfofructoquinasa, están aumentados antes de que aparezca la hipertrofia cardíaca<sup>6</sup>. De la misma forma, fármacos como el etomoxir, que inhibe la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I) (transportador clave para que se inicie la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias) y que fue desarrollado para tratar la diabetes mellitus 2 (DM2), debió ser retirado porque provocaba hipertrofia cardíaca. Asimismo, la utilización de dosis muy altas de tiazolidindionas, fármacos que aumentan la utilización de glucosa, provoca hipertrofia cardíaca en animales de laboratorio por mecanismos todavía desconocidos<sup>19,20</sup>. Finalmente, es bien conocido que defectos genéticos en la especie humana que afectan a enzimas implicados en la oxidación de ácidos grasos frecuentemente cursan con cardiomiopatías hipertróficas.

Además, en los últimos años se han publicado toda una serie de estudios que relacionan la hipertrofia cardíaca con los PPARs, los factores de transcripción que regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos y glucosa.

Así, durante el desarrollo de la hipertrofia cardíaca se han encontrado cambios en la actividad y expresión de PPAR $\alpha$  que explicarían la reducción en la capacidad oxidativa de los ácidos grasos<sup>21</sup>. Por ejemplo, estudios recientes han puesto de manifiesto que durante la hipertrofia cardíaca inducida *in vitro* o *in vivo* se produce una activación de la vía de las MAP (*Mitogen-Activated Protein*) quinasas que provoca una fosforilación de PPAR $\alpha$  y una reducción de su actividad que se asocia a una caída de la expresión de sus genes diana implicados en la oxidación de ácidos grasos, como la CPT-I<sup>21</sup>. Todos estos cambios provocan una alteración de la homeostasis de los ácidos grasos en el corazón, favoreciendo su acumulación en el citoplasma.

Por otra parte, los ratones con una disrupción dirigida contra el gen PPAR $\alpha$  (*knock-out*) presentan una reducción en la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos, acumulación de ácidos grasos en el corazón y fibrosis y mueren cuando se inhibe la recaptación de ácidos grasos por la mitocondria<sup>22,23</sup>. En la especie humana también se ha apuntado la posibilidad de que PPAR $\alpha$  sea responsable de la regulación del crecimiento del ventrículo izquierdo en respuesta a la actividad física y la hipertensión<sup>24</sup>.

Todos estos resultados ponen de manifiesto que una utilización adecuada de los substratos energéticos por parte del corazón es fundamental para un correcto funcionamiento del miocardio y que alteraciones en la utilización de estos substratos puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca. Si este hecho se confirma, la utilización de agonistas PPAR $\alpha$  podría favorecer la utilización de ácidos grasos por el miocardio, evitando o revertiendo la hipertrofia cardíaca. De hecho, recientemente se ha publicado que agonistas PPAR $\alpha$  como los fibratos son capaces de evitar la hipertrofia cardíaca, aunque se desconoce cual es el mecanismo responsable de este efecto<sup>25</sup>.

Pero, no sólo el subtipo PPAR $\gamma$  es capaz de inhibir la hipertrofia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que los activadores de PPAR $\gamma$  también inhiben el desarrollo de este proceso, tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>26,27</sup>. Este hecho es sorprendente, puesto que si PPAR $\alpha$  se expresa intensamente en el corazón, los niveles de expresión de PPAR $\gamma$  son mucho más bajos<sup>8</sup>. En estos estudios se ha demostrado que ratones con deficiencia de PPAR $\gamma$ , ratones heterocigotos PPAR $\gamma$ <sup>+/-</sup>, presentan una respuesta hipertrófica más exagerada tras constricción de la aorta que los animales homocigotos (PPAR $\gamma$ <sup>+/+</sup>). Además, la pioglitazona, una tiazolidindiona activadora de PPAR $\gamma$  reducía esta respuesta hipertrófica *in vivo*, efecto que era de menor intensidad en ratones heterocigotos

PPAR $\gamma$ <sup>+/-</sup>. Asimismo, los activadores de PPAR $\gamma$  también eran capaces de atenuar la hipertrofia cardíaca inducida por angiotensina II *in vitro*.

Así pues, tanto la activación de los subtipos PPAR $\alpha$  como PPAR $\gamma$  inhibe la hipertrofia cardíaca. Sin embargo, todavía se desconocen cuales son los mecanismos moleculares responsables de este efecto antihipertrófico. Una de las posibilidades es que la activación de estos dos subtipos de PPAR provoque cambios en el metabolismo de ácidos grasos y de la glucosa que eviten la hipertrofia. De hecho, los activadores de PPAR $\gamma$  han demostrado su capacidad para incrementar la oxidación de ácidos grasos en cardiomiocitos, revertiendo así uno de los procesos característicos de la hipertrofia cardíaca<sup>28</sup>. Sin embargo, los activadores de PPAR $\gamma$  parecen no incrementar la oxidación de ácidos grasos en cardiomiocitos. Por otro lado, también es posible que los PPARs interfieran con otros factores de transcripción implicados en la aparición de la hipertrofia, como NF- $\kappa$ B. Diversos estudios han puesto de manifiesto que durante el desarrollo de la hipertrofia cardíaca se produce un incremento de la actividad de este factor de transcripción, hecho fundamental para que se desarrolle este proceso, ya que si se inhibe su activación, éste no se produce<sup>29</sup>. Los activadores de PPAR $\alpha$  y  $\gamma$  inhiben la activación de NF- $\kappa$ B, por lo que esta acción también podría explicar sus efectos antihipertróficos. Tampoco se descarta que otros efectores implicados en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca, y que son regulados negativamente por los agonistas PPAR, tales como endotelina-1, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) o la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) sean responsables de los efectos antihipertróficos de estos compuestos.

En nuestro laboratorio hemos llevado a cabo diferentes estudios para determinar como afecta el metabolismo cardíaco de los ácidos grasos y de la glucosa a la hipertrofia cardíaca. Para ello hemos utilizado etomoxir y troglitazona, que a dosis altas inducen hipertrofia cardíaca *in vivo* por mecanismos todavía desconocidos. En los estudios realizados con etomoxir, inhibidor de la CPT-I, se observó su administración durante 1 día no causaba hipertrofia cardíaca pero incrementaba significativamente (4.4 veces) los niveles de ARNm de la acil-CoA oxidasa (ACO), gen diana de PPAR que cataliza la etapa limitante de la  $\beta$ -oxidación peroxisómica de los ácidos grasos<sup>30</sup>. Por el contrario, el tratamiento con etomoxir durante 10 días, provocó hipertrofia cardíaca y disminuyó en un 96% los niveles de mensajero de la ACO. En ensayos de retardación electroforética utilizando una sonda PPRE y proteínas nucleares cardíacas de los animales control y tratados observamos un aumento de la unión de estas proteínas úni-

camente tras 10 días de tratamiento con etomoxir. El tratamiento con este fármaco durante 10 días también incrementó los niveles de proteína de COUP-TF II (*Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor II*) en el corazón, mostrando una correlación negativa con la expresión de la ACO, lo que sugería que este conocido represor transcripcional estaba implicado en los cambios de expresión de este gen. Además, tras 10 días de tratamiento con etomoxir se observaron aumentos en la expresión de genes como la glutatión peroxidasa y bax, reconocidos marcadores de la presencia de estrés oxidativo en el corazón. Asimismo, la actividad del factor de transcripción redox NF- $\kappa$ B estaba incrementada tras 10 días de tratamiento, pero no cuando los animales recibieron etomoxir durante un único día. Resultados muy similares se obtuvieron con dosis altas de troglitazona, un fármaco que a dosis altas favorece la utilización de glucosa, inhibiendo la oxidación de ácidos grasos<sup>20</sup>. Estos resultados sugieren que la inhibición de la oxidación de ácidos grasos es suficiente para provocar hipertrofia cardíaca y que ésta puede aparecer como resultado de la acumulación de los ácidos grasos en el miocardio, favoreciendo el estrés oxidativo, y la posterior activación de NF- $\kappa$ B que finalmente desencadena la aparición de hipertrofia cardíaca.

## CONCLUSIÓN

En resumen, los datos aquí recogidos parecen poner de manifiesto que la modulación del metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa en el miocardio afecta al desarrollo de la hipertrofia cardíaca y puede convertirse en una de las dianas terapéuticas para prevenir o tratar esta enfermedad en un futuro próximo.

## AGRADECIMIENTOS

Los estudios realizados en la Unidad de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona fueron financiados por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF00-0201, SAF 03-01232). Anna Planavila es becaria de la Fundació Privada Catalana de Nutrició i Lípids. Mireia Jové es becaria FI del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined

## ¿MODULA EL METABOLISMO LIPÍDICO DEL MIOCARDIO LA HIPERTROFIA CARDÍACA?

- left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-1566, 1990.
2. Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 341: 1276-1283, 1991.
  3. Molkentin JD: A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest* 111: 1275-1277, 2003.
  4. Jalili T, Takeishi Y, Walsh RA: Signal transduction during cardiac hypertrophy: the role of Gαq, PLC β1, and PKC. *Cardiovasc Res* 44: 5-9, 1999.
  5. Van Bilsen M, Van der Vusse GJ, Reneman RS: Transcriptional regulation of metabolic processes: implications for cardiac metabolism. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 437: 2-14, 1998.
  6. Taegtmeyer H, Overturf ML: Effects of moderate hypertension on cardiac function and metabolism in the rabbit. *Hypertension* 11: 416-426, 1988.
  7. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily: *Cell*: 97: 161-163, 1999.
  8. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20: 649-688, 1999.
  9. Göttlicher M., Widmark E., Li Q, Gustafsson JA: Fatty acids derivative activate chimera of the clofibril acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4653-4657, 1992.
  10. Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W: Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 2160-2164, 1993.
  11. Forman BM, Chen J, Evans RM: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and β. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4318-4323, 1997.
  12. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble C y cols.: Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome-proliferator activated receptors α and γ. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4318-4323, 1997.
  13. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vázquez M, González FJ, Wahli W: The PPARα-leukotriene B4 pathway to inflammatory control. *Nature* 384: 39-43, 1996.
  14. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Willkinson WO, Willson TM, Kliewer SA: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). *J Biol Chem* 270: 12953-12956, 1995.
  15. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, González FJ, Fruchart JC, Tedgui A, Haegeman G, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factor NF-kappa B and AP-1. *J Biol Chem* 274: 32048-32054, 1999.
  16. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, Duriez P, Staels B: PPAR activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the AP-1 signaling pathway. *Circ Res* 85: 394-402, 1999.
  17. Zhou YC, Waxman DJ: Cross-talk between janus kinase-signal transducer activator of transcription (JAK-STAT) and peroxisomal proliferator activated receptor-α signaling pathway. Growth hormone inhibition of PPAR alpha transcriptional activity mediated by stat5b. *J Biol Chem* 274: 2672-2681, 1999.
  18. Daynes RA, Jones DC: Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev* 2: 748-759, 2002.
  19. Ghazzi MN, Pérez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Haug SM, Faja BW, Whitcomb RW: Cardiac and glycaemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 46: 433-439, 1997.
  20. Cabrero A, Jove M, Planavila A, Merlos M, Laguna JC, Vázquez-Carrera M: Down-regulation of acyl-CoA oxidase gene expression in heart of troglitazone-treated mice through a mechanism involving chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II. *Mol Pharmacol* 64: 764-72, 2003.
  21. Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ and Kelly DP: Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-α during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest* 105: 1723-1730, 2000.
  22. Watanabe K, Fujii H, Takahashi T, Kodama M, Aizawa Y, Ohta Y, Ono T, Hasegawa G, Naito M, Nakajima T, Kamijo Y, González FJ, Aoyama T: Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor alpha associated with age-dependent cardiac toxicity. *J Biol Chem* 275: 22293-22299, 2000.
  23. Djouadi F, Weinheimer CJ, Saffitz JE, Pitchford C, Bastin J, González FJ, Kelly DP: A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor alpha- deficient mice. *J Clin Invest* 102: 1083-1091, 1998.
  24. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, World MJ, Doering A, Erdmann J, Hengstenberg C, Humphries SE, Schunkert H, Flavell DM: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation* 105: 950-955, 2002.
  25. Liang F, Wang F, Zhang S, Gardner DG: Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)alpha agonists inhibit hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 144: 4187-4194, 2003.
  26. Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kubota N, Saito T, Masuda Y, Kadowaki T, Komuro I: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* 105: 1240-1246, 2002.
  27. Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 104: 1670-1675, 2001.
  28. Gilde AJ, Van der Lee KA, Willemsen PH, Chinetti G, Van der Leij FR, Van der Vusse GJ, Staels B, Van Bilsen M: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res* 92: 518-524, 2003.
  29. Purcell HN, Tang G, Yu C, Mercurio F, DiDonato JA and Lin A: Activation of NF-kappa B is required for hypertrophic growth of primary rat neonatal ventricular cardiomyocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 6668-6673, 2001.
  30. Cabrero A, Merlos M, Laguna JC, Vázquez Carrera M: Down-regulation of acyl-CoA oxidase gene expression and increased NF-kappa B activity in etomoxir-induced cardiac hypertrophy. *J Lipid Res* 44: 388-398, 2003.