

Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ

Xavier Palomer Tarridas

Unitat de Farmacologia. Departament de Farmacologia i Química Terapèutica. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona (UB) - Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Barcelona. España.

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), la obesidad, la hipertensión y la dislipemia son procesos fisiopatológicos que configuran el síndrome metabólico y que suelen caracterizarse por la presencia de resistencia a la insulina. Como consecuencia, uno de los objetivos terapéuticos prioritarios en el tratamiento del síndrome metabólico consiste en mejorar esta resistencia a la insulina. El receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ) es un receptor nuclear que desempeña un papel crucial en la homeostasis de los lípidos y de la glucosa. Las tiazolidinedionas (TZD) son agonistas de PPAR γ que se utilizan clínicamente para el tratamiento de la resistencia a la insulina e hiperglucemia, que además presentan una cierta actividad antiinflamatoria potencialmente útil en el tratamiento y prevención de la arteriosclerosis. No obstante, los numerosos efectos secundarios que presentan las TZD han impulsado el desarrollo de nuevos fármacos moduladores de PPAR γ . En esta revisión se analizan algunos de los distintos compuestos con capacidad para modular la actividad de PPAR γ , incluyendo las TZD, y sus potenciales beneficios para la terapia de enfermedades metabólicas.

Palabras clave:
PPAR γ . Resistencia a la insulina. Receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo γ . Síndrome metabólico. Tratamiento farmacológico.

Xavier Palomer está financiado por un contrato del Programa Juan de la Cierva, del Ministerio de Educación y Ciencia, España.

Correspondencia: X. Palomer.
Unitat de Farmacologia. Facultat de Farmàcia.
Universitat de Barcelona. Institut de Biomedicina de la UB.
Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

TREATING METABOLIC DISEASES THROUGH PPAR γ MODULATION

Metabolic syndrome and related disorders, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, are characterized by a progressive resistance of glucose metabolism to the action of insulin, termed insulin resistance. Consequently, improving insulin resistance is a major therapeutic goal. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is a nuclear receptor, which plays a key role in lipid and glucose homeostasis. The PPAR γ agonists, thiazolidinediones (TZD), are powerful drugs that are clinically used to treat insulin resistance and hyperglycemia. Moreover, these compounds have additional lipid-independent anti-inflammatory effects, suggesting that they might also be useful for the treatment and prevention of atherosclerosis. However, given the numerous side effects observed with TZD treatment, novel classes of PPAR γ modulators have been designed and developed. The present review will focus on the different compounds that have been shown to bind and modulate PPAR γ activity, especially TZD, and the potential benefits of pharmacological modulation of PPAR γ to treat human metabolic disease.

Key words:
PPAR γ . Insulin resistance. Peroxisome proliferator-activated receptor γ . Metabolic syndrome. Pharmacological modulation.

Distintos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión con un mayor riesgo de desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular. Este conjunto de procesos fisiopatológicos se ha agrupado con el nombre de síndrome metabólico.

El progresivo y constante aumento del síndrome metabólico en países desarrollados ha impulsado la investigación de nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de sus distintos componentes.

El receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ) es un receptor nuclear que regula distintos procesos fisiológicos y celulares, además de presentar actividad antiinflamatoria independiente de lípidos. Es por ello que este receptor se ha convertido en una diana terapéutica muy atractiva para prevenir y controlar distintos componentes del síndrome metabólico. Las tiazolidinedionas (TZD) son ligandos sintéticos de PPAR γ que unen y activan el receptor y, en consecuencia, producen un incremento modesto de la masa de tejido adiposo subcutánea y mejoran la acción de la insulina. Es por ello que en pacientes con DM2 la administración de TZD mejora las anomalías lipídicas y la resistencia a la insulina asociadas a la obesidad. Más recientemente se ha abierto un nuevo campo en el desarrollo farmacológico de las TZD para su aplicación en la arteriosclerosis, pues se ha descrito que son capaces de corregir la disfunción endotelial en pacientes insulinoresistentes. Además de las clásicas TZD, distintos compuestos son capaces de activar PPAR γ y mejorar la sensibilidad a la insulina. Dentro de estos nuevos ligandos de PPAR γ se encuentran compuestos derivados de L-tirosina, derivados de los ácidos fenilacético y propiónico, y antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, las TZD y otros compuestos que activan completamente PPAR γ presentan numerosos efectos secundarios no deseados debido principalmente a la amplia distribución tisular de PPAR γ , que dificulta su aplicación terapéutica. Esta problemática ha impulsado la búsqueda de nuevos compuestos que activen PPAR γ de manera selectiva en tejidos específicos, como son por ejemplo los moduladores selectivos de PPAR γ (SPPARM). En esta revisión se examina el potencial y la eficacia de distintos ligandos de PPAR γ para el tratamiento de los distintos trastornos patológicos asociados con el síndrome metabólico.

Receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son factores de transcripción hormonal nucleares activados por ligando. Actualmente se conocen 3 subtipos distintos de PPAR: PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3). Cada uno de ellos se caracteriza por presentar un patrón de expresión tisular diferencial, una sensibilidad y afinidad variables para distintos ligandos, y un reclutamiento de cofactores específico, que les confiere un perfil de actividad biológica divergente. Como norma

general se puede afirmar que PPAR α regula la oxidación y la captación de ácidos grasos, PPAR γ regula la homeostasis de la glucosa y el almacenamiento de ácidos grasos, mientras que PPAR β/δ regula el metabolismo de los ácidos grasos y la homeostasis lipídica.

Los PPAR comparten 4 dominios estructurales (fig. 1A)¹⁻³:

1. Dominio aminoterminal A/B, que contiene la función de activación-1 (AF-1) independiente de ligando, responsable de la transactivación intrínseca del receptor.

2. Dominio C, con el dominio altamente conservado de unión a ADN (DBD).

3. Dominio D, implicado en la interacción con los distintos cofactores que controlan la actividad transcripcional.

4. Dominio C-terminal E/F. Este dominio E/F contiene los dominios de unión a ligando (LBD) y de transactivación AF-2, responsables de la actividad de transactivación del receptor dependiente de ligando.

El gen que codifica para PPAR γ en humanos se localiza en el cromosoma 3p25⁴ y se transcribe en 3 distintos ARN mensajeros, denominados *PPAR γ 1*, *PPAR γ 2* y *PPAR γ 3*, que difieren principalmente en su extremo 5'^{3,5}. Curiosamente, *PPAR γ 1* y *PPAR γ 3* se traducen en una proteína idéntica, mientras que *PPAR γ 2* codifica para una proteína distinta, con 28 aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal⁶, que le confiere una especificidad tisular característica⁷. No obstante, ambas proteínas presentan idéntica actividad biológica³. *PPAR γ 1* se expresa en el intestino grueso y en células hematopoyéticas, pero sobre todo en tejido adiposo blanco (TAB)^{1,8}. *PPAR γ 1* también es la forma predominante en el riñón, el hígado, el músculo, el páncreas y el intestino delgado, aunque su expresión es menor^{1,9}. La isoforma *PPAR γ 2* es casi exclusiva del TAB, aunque también se detecta su expresión en el tejido adiposo marrón (TAM) y el músculo esquelético¹⁰. Finalmente, *PPAR γ 3* se ha detectado únicamente en el intestino delgado y en macrófagos⁵.

PPAR γ puede ser activado por múltiples ligandos, entre los que destacan los ácidos grasos mono y poliinsaturados y sus derivados eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos). No obstante, los ácidos grasos poliinsaturados (p. ej., los ácidos grasos esenciales γ -linoleico, α -linolénico y araquidónico) se consideran activadores débiles de PPAR γ ¹¹⁻¹³. El ligando más estudiado con respecto a su capacidad de activación de PPAR γ es el derivado

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2840174>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2840174>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)