

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume **3**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2005**

Artículo:

El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ) es un factor de transcripción multigénico de versatilidad metabólica

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com



El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ) es un factor de transcripción multigénico de versatilidad metabólica

Arturo Zárate,* Renata Saucedo,* Marcelino Hernández*

El PPAR γ es un receptor nuclear que tiene la capacidad de acoplarse con una gran variedad de moléculas (ligandos) que al hacerlo inducen modificaciones estructurales con lo cual se reclutan coactivadores transcripcionales y el complejo resultante se une a regiones específicas (región de respuesta) del DNA. De acuerdo con la naturaleza del ligando es diferente el cambio estructural del PPAR γ y esto determina finalmente el acoplamiento con el DNA y la acción biológica que puede ser tanto de ampliación transcripcional como transpresional, es decir efectos contrarios. El PPAR γ se puede expresar en varios tejidos en donde modula la transcripción de múltiples genes y de esta manera se comporta como un "amplificador" de la red genética.¹

Existen tres formas de PPAR designados con las letras del alfabeto griego y su localización varía con relación al tejido en particular. El PPAR se expresa esencialmente sobre los adipocitos, músculo esquelético, hígado, células endoteliales vasculares y macrófagos. El PPAR γ es fundamental para la diferenciación y proliferación de los adipocitos, en consecuencia produce una captura de ácidos grasos y consecuentemente su almacenamiento. Asimismo aumenta la utilización de glucosa y favorece la acción metabólica de la insulina; colateralmente incrementa la producción de adiponectina y decrece la 11 beta hidroxiesteroido-dehidrogenasa. En el músculo esquelético también aumenta la utilización de glucosa y el cata-

bolismo de ácidos grasos; simultáneamente, en el hígado ejerce un efecto positivo sobre el metabolismo de glucosa y ácidos grasos. En forma global tiene una acción positiva sobre el metabolismo de lipoproteínas y la oxidación de ácidos grasos; por otra parte muestra un efecto inhibidor benéfico sobre procesos inflamatorios de la pared vascular. Al unirse a ciertos ligandos el PPAR γ es capaz de reducir la producción de proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y moléculas de adhesión vascular.²

Al conocerse la importancia que un estado de resistencia a la acción de la insulina se relacionaba con el desarrollo de diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, trastornos en fibrinólisis y coagulación se procedió a la búsqueda de fármacos que pudieran actuar como agentes "sensibilizadores de insulina". Así surgió la familia de las tiazolidinedionas (TZD) que específicamente actúan como ligandos del PPAR γ , de aquí han derivado la mayor parte de los estudios clínicos.^{3,4}

Las TZD aumentan la masa adiposa al activar los genes que modulan las vías de captura y almacenamiento de los triglicéridos liberando ácidos grasos libres, así como la síntesis de glicerol.^{3,4} Este mecanismo protege a otros tejidos como el hígado y músculo esquelético de la acción desfavorable de los ácidos grasos; colateralmente participa en la mejor sensibilidad a la insulina. Otro hallazgo favorable fue que las TZD promueven el transporte de triglicéridos de la grasa visceral y músculo esquelético, que son los tejidos en donde se presenta esencialmente la resistencia a la insulina, hacia la grasa subcutánea.

El complejo PPAR γ -TZD incrementa las lipoproteínas de alta densidad e impide la formación de las células espumosas y movilización de células del músculo liso endotelial, lo cual resulta en una protección sobre el desarrollo de aterosclerosis. De manera contraria este mismo complejo puede inhibir la actividad de ciertos factores de transcripción que regulan a ciertas citocinas que actúan como mediadores inflamatorios, lo cual es un efecto adicional favorable.⁴

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México & Hospital Ángeles México.

Correspondencia:
Dr. Arturo Zárate.
Hospital Ángeles México, Agrarismo 208-601
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 10-01-2005

Los efectos desfavorables de la TZD son el incremento en el peso corporal y la retención de líquidos, de menor proporción es un decremento en el nivel de hemoglobina y hematocrito sin consecuencia clínica. Algunas TZD pueden producir daño hepático y por ello en la actualidad sólo se utilizan la pioglitazona y la rosiglitazona. Otro comentario se refiere a que las TZD no han mostrado un efecto directo favorable sobre el metabolismo de lipoproteínas ni sobre la hipertensión arterial. Por estos motivos se encuentran en estudio otros fármacos que sean moduladores selectivos del PPAR γ para desarrollar agonistas y antagonistas del PPAR γ que posean ventajas sobre las actuales TZD. De todas maneras el conocimiento alcanzado sobre la fisiología del tejido adiposo, gracias al PPAR γ , abrió una nueva ruta de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen el apoyo y estímulos financieros al FOFOI del IMSS, al CONACYT y al Sistema Nacional de Investigadores.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
2. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49: 497-505.
3. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferators-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-6.
4. Yki-Jarvinen H. Drug Therapy: Thiazolidinediones. *New Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.

