

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**Trabajo Fin de Grado**

Regulación del metabolismo a nivel transcripcional por los PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptor).

**TITULACIÓN:** GRADO EN FARMACIA

**AUTORA:** Jessybelk del Valle Pérez, Berbín

**TUTOR:** Antonio F. Rodríguez del Castillo

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Alteraciones congénitas del metabolismo

**ÁREA DE CONOCIMIENTO:** Bioquímica

**FACULTAD:** Ciencias de la Salud – Sección de Farmacia

La Laguna, junio 2018



## ÍNDICE

	Pág.
Abstract	3
Palabras clave.	3
Abreviaturas	3
1.- Introducción	4
2.- Objetivos	4
3.- Material y métodos	4
4.- Resultados:	
4.1.- Los receptores nucleares: clasificación, estructura y mecanismo de acción.	
4.2.- Expresión tisular de los PPAR	4
4.3.- Ligandos de los PPAR	
4.4.- PPAR $\alpha$ .	
4.5.- PPAR $\beta/\delta$ .	
4.6.- PPAR $\gamma$	
5.- Conclusiones	18
6.- Referencias Bibliográficas	18
Anexos	19





## Abstract

PPARs are ligand-activated transcription factors that regulate important genes in various metabolic processes. There are three isoforms: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  and PPAR $\gamma$ . Each of them has a different function, expression profile and distribution.

PPAR $\alpha$  mainly influences fatty acid metabolism and its activation lowers lipid levels. PPAR $\beta/\delta$  participates in fatty acid oxidation, but it also regulates blood glucose and cholesterol levels. PPAR $\gamma$  is mostly involved in the regulation of adipogenesis, energy balance, and lipid biosynthesis.

Functional impairment or dysregulation of these receptors is shown to lead to several metabolic diseases. That is the reason why PPARs and their ligands have attracted significant clinical interest.

## Resumen

Los PPARs son factores de transcripción que tienen la capacidad de regular la expresión génica de ciertas enzimas claves en el metabolismo. Hay tres isoformas: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ . Cada una de ellas tiene una función, expresión y distribución en tejidos distinta.

Sabemos que PPAR $\alpha$  está implicado en el catabolismo de los lípidos y que PPAR $\beta/\delta$  participa en la oxidación de ácidos grasos, en la regulación del colesterol y glucosa en sangre. Mientras que PPAR $\gamma$ , se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco y pardo, donde tiene un papel fundamental en la regulación de la adipogénesis, el balance de energía y la biosíntesis de lípidos.

Hay muchas enfermedades metabólicas que se producen como resultado de una mala regulación de estos receptores. Es por esto que tanto los receptores como sus ligandos tienen un enorme interés científico.

## Palabras Clave

Regulation of Metabolism, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ , fibrates and thiazolidinediones.

## Abreviaturas

<b>DBD</b>	DNA- binding domain
<b>FA</b>	fatty acids
<b>FXR</b>	Farnesoid X receptor
<b>LBD</b>	ligand binding domain
<b>LXR</b>	liver X receptor
<b>PPAR</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor
<b>PUFAs</b>	polinsaturated fatty acids
<b>RXR</b>	retinoid X receptor





## 1.- Introducción

---

La incidencia de la obesidad ha aumentado de forma alarmante en las últimas décadas en todo el mundo. Con ella viene asociado el síndrome metabólico, el cual incluye los siguientes estados: resistencia a la insulina (factor principal), intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, dislipidemia, disminución de HDL y aumento de LDL, hipertensión, hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular (1).

Existen dos teorías que explican la fisiopatología de la resistencia a la insulina: 1) la resistencia a la insulina está estrechamente ligada al metabolismo desordenado de los ácidos grasos, que producen una sobrecarga lipídica en el músculo esquelético y el hígado donde ocasionan efectos deletéreos; y 2) la resistencia a la insulina está asociada a la obesidad con la inflamación. La obesidad es considerada como un estado inflamatorio crónico de bajo grado. El hígado y, en particular, el tejido adiposo son los sitios principales de la respuesta inflamatoria (2).

En los organismos complejos, el metabolismo se regula por tres mecanismos principales: 1) por control alostérico de la actividad de una enzima clave en una ruta metabólica; 2) por modificaciones postraduccionales; tales como, escisión proteolítica, fosforilación, etc.; y 3) por regulación de la transcripción, que afecta el nivel de expresión de enzimas clave, y es eficaz en una escala de tiempo más larga (3).

En la presente revisión vamos a recopilar y analizar en la literatura existente las funciones de los PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor), que son receptores nucleares que regulan la transcripción de muchos genes que intervienen en el metabolismo de lípidos y carbohidratos en respuesta a estímulos externos. También están en la encrucijada del metabolismo lipídico y la inflamación, regulando ambos procesos. El énfasis lo haremos en los efectos metabólicos de estos compuestos.

## 2.- Objetivos

---

El objetivo del trabajo es buscar y analizar en la bibliografía la función de los PPARs en la regulación del metabolismo de los lípidos y su implicación, en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.

## 3.- Material y métodos.

---

Las fuentes de información utilizadas en la elaboración del presente trabajo han sido principalmente fuentes secundarias, es decir, buscadores científicos y/o páginas webs tales como: NCBI, Uniprot, PubMed, etc. y libros de texto. Así mismo, se han utilizado trabajos originales de investigadores (fuentes primarias) cuando fue necesario, durante el periodo de recogida de datos y elaboración del trabajo. La bibliografía está en inglés y español.

## 4.- Resultados:

---

### 4.1.- Los receptores nucleares: clasificación, estructura y mecanismo de acción.

Los receptores nucleares son factores de transcripción que se caracterizan por dos propiedades: 1) se activan por la unión de ligandos específicos; y 2) se unen a secuencias específicas en el ADN (elementos de respuesta) situadas cerca del promotor de sus genes diana. Por tanto, podemos decir que la función efectora de los receptores nucleares en una célula es adaptar la expresión génica según las señales recibidas como ligandos específicos.





a) **Clasificación.** Basada en datos filogenéticos hay una nomenclatura unificada de estos receptores que los clasifica en seis subfamilias. En la **Tabla I** se presenta la clasificación de la subfamilia de los PPARs (4).

<b>Tabla I Nomenclatura de los Receptores Nucleares (NC-IUPHAR)</b>			
Subfamily and Group	NR/Gene	Trivial names	Accession Number
1C	NR1C1	PPAR $\alpha$	L02932
	NR1C2	PPAR $\beta$ , NUC1, PPAR $\delta$ , FAAR	L07592
	NR1C3	PPAR $\gamma$	L40904

**(NC-IUPHAR). International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification.**

Hay una segunda clasificación basada en las propiedades de unión receptor-ligando. En el genoma humano se han identificado 48 genes para receptores, donde la mayoría de ellos genera más de una isoforma. Según esta clasificación, los receptores nucleares se dividen en tres clases: (ver **Tabla II**.)

- 1) Receptores clásicos hormonales que se unen a glucocorticoides, hormona tiroidea, ácido retinoico y estrógenos, con alta afinidad. Son clave en la homeostasis endocrina, y su activación está asociada con muchos ajustes metabólicos.
- 2) Receptores huérfanos poseen las características estructurales de los receptores nucleares incluyendo una secuencia consistente con un dominio de unión al ligando. Son los que hasta ahora, no se ha identificado ningún ligando para ellos.
- 3) Los receptores del tercer grupo son sensores metabólicos que se unen a una amplia gama de moléculas con afinidad relativamente baja. Se pueden unir a componentes de las rutas metabólicas como sustratos, intermediarios, o productos finales; tales como, ácidos grasos, eicosanoides y óxisteroles. Estos sensores metabólicos responden tanto a las señales alimenticias, como a los metabolitos generados en el organismo, adaptando el metabolismo a las necesidades de células, órganos y organismos. A esta clase pertenecen los PPARs y HNF4 $\alpha$ , que intervienen en el metabolismo energético, así como LXR y FXR, que están involucrados en el metabolismo del colesterol, junto con su socio común RXR (receptor clásico con respecto al ácido 9-cis-retinoico) (3).

<b>Tabla II Clasificación de acuerdo a las propiedades de unión receptor- ligando</b>		
Receptores clásicos	Receptores “sensores”	Receptores huérfanos
GR	PPAR $\alpha, \beta/\delta, \gamma$	ARP-1
MR	HNF-4*	COUP-TF
AR	LXR $\alpha, \beta$	EAR2
PR	FXR	SVP46
Era, $\beta$	PXR	REVERB $\alpha, \beta$
VDR	CAR	SF-1
TR $\alpha, \beta$	RXR $\alpha, \beta, \gamma$	LRH-1
RAR $\alpha, \beta, \gamma$		NGFI-B
		Y otros...

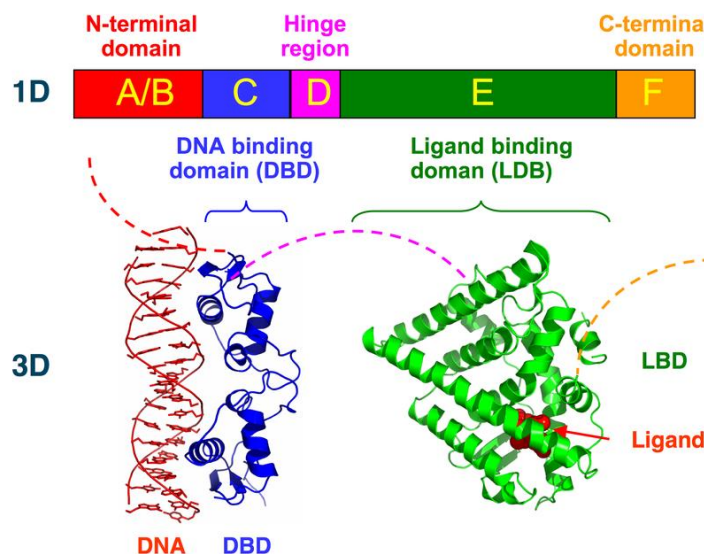




b) **Estructura.** Los receptores nucleares comparten una estructura modular común que consiste en 5 o 6 dominios designados de la A a la F, de amino-terminal a carboxilo terminal: (Ver **Figura 1**)

- 1) Dominio amino terminal (zona A/B) contiene una región denominada, activador funcional de la transcripción 1 (AF-1). No interacciona con el ligando, pero es necesaria para la activación de la expresión génica.
- 2) Dominio DBD (zona C), es el responsable de la interacción receptor-DNA a través de sus dos dedos de zinc, que es el motivo estructural característico de la familia de los receptores nucleares.
- 3) La zona E se encuentra el sitio denominado dominio de unión del ligando (LBD), la estructura general de este dominio está formado por 12  $\alpha$  hélices y 3 hojas  $\beta$  que definen la unión del ligando.
- 4) Entre los dominios DBD y LBD está la región bisagra (zona D).
- 5) Hacia el extremo carboxilo terminal se encuentra un segundo activador funcional de la transcripción (AF-2) (zona F) cuya actividad es dependiente de la unión del ligando al receptor, (5).

### Structural Organization of Nuclear Receptors



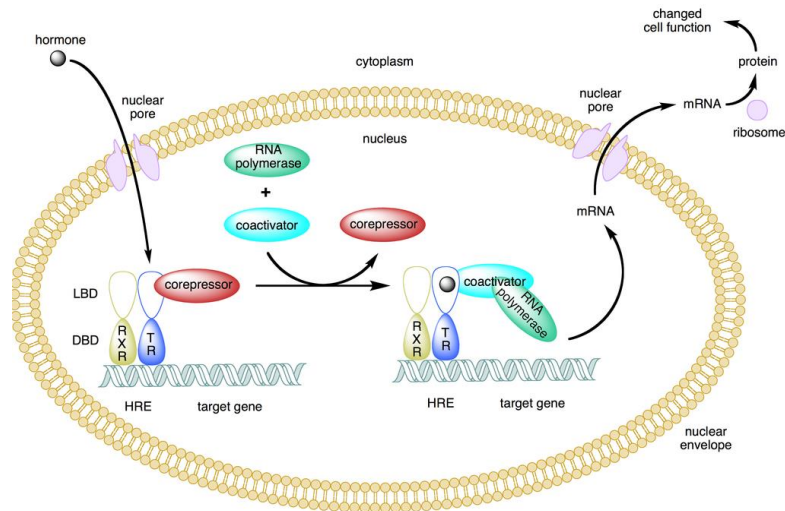
**Figura 1.** Organización Estructural de los Receptores Nucleares (*Arriba*) representación lineal de la secuencia de aminoácidos de un receptor nuclear en una dimensión (1D). (*Abajo*) Estructuras en 3D de los dominios DBD (unido al ADN) y LBD (unido a la hormona) del receptor nuclear. Las estructuras mostradas corresponden al receptor de estrógeno. Las estructuras experimentales del dominio N-terminal (A / B), la región bisagra (D) y el dominio C-terminal (F) no se han determinado, por lo tanto, están representadas por líneas discontinuas de color rojo, púrpura y naranja, respectivamente. Tomado de (5)

c) **Mecanismo de acción.** En general, los receptores nucleares se unen al ADN en la forma de dímeros, bien como homodímeros, tales como HNF4 $\alpha$  o el receptor de estrógenos; pero más a menudo, lo hacen formando heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis-retinoico (RXR, o NR2B). El elemento de respuesta (ER, secuencia del ADN, reconocido por el receptor al cual se une) de los receptores nucleares está compuesto por dos secuencias motivo correspondientes o estrechamente relacionadas con el hexámero AGGTCA. Las dos secuencias pueden ser en repeticiones directas (DR) o bien palindrómicas, y la distancia de





separación entre ambas secuencias determina la especificidad de los ER hacia cada dímero del receptor. Los receptores nucleares actúan normalmente asociados a cofactores, que pueden activar o reprimir la expresión de genes diana. La unión receptor-cofactor puede determinar tres tipos de respuestas: la remodelación de la cromatina por modificación de las histonas como acetilaciones y metilaciones, actuar como co-activadores, o actuar como co-represores. La **Figura 2** ilustra un modelo del mecanismo.



**Figura 2.** Mecanismo de acción de los receptores nucleares clase II. Un receptor nuclear de clase II (NR), independientemente del estado de unión al ligando, se localiza en el núcleo unido al ADN. Con el propósito de ilustración, el receptor nuclear mostrado aquí es el receptor de hormona tiroidea (TR) heterodimerizado a la RXR. En ausencia de ligando, el TR está unido a la proteína corepresora. La unión de ligando a TR provoca una disociación de corepresor y reclutamiento de proteína coactivadora, la cual, a su vez, recluta proteínas adicionales tales como ARN polimerasa que son responsables de la transcripción de ADN corriente abajo en ARN y eventualmente proteína. Tomado de (5).

#### 4.2.- Expresión tisular de los PPAR

Las tres isoformas de la familia tienen una distribución tisular característica, ligandos y funciones fisiológicas distintas. Pero en general, todos participan en la homeostasis de lípidos y glucosa (6). En la **Tabla III** se presenta la distribución tisular de los tres receptores.

TABLA III. Expresión tisular de PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ y PPAR $\gamma$		
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	<b>PPAR<math>\beta/\delta</math></b>	<b>PPAR<math>\gamma</math></b>
<p><b>Tejidos principales:</b> aquéllos con gran capacidad catabólica de ácidos grasos, como hígado y músculo esquelético</p> <p><b>Otros tejidos:</b> Corazón, riñón, mucosa intestinal y tejido adiposo marrón.</p>	<p><b>Expresión:</b> ubicuos, sin embargo, la expresión más alta es en el tracto gastrointestinal (intestino, hígado, etc.) riñón y músculo esquelético. (nuestro t. adiposo marrón es limitado)</p>	<p><b>Tejido principal:</b> el adiposo, blanco y marrón</p> <p><b>Otros tejidos:</b> intestino, hígado riñón, retina, sistema inmunitario (médula ósea, linfocitos, monocitos y macrófagos), en los músculos está en cantidad de trazas.</p>



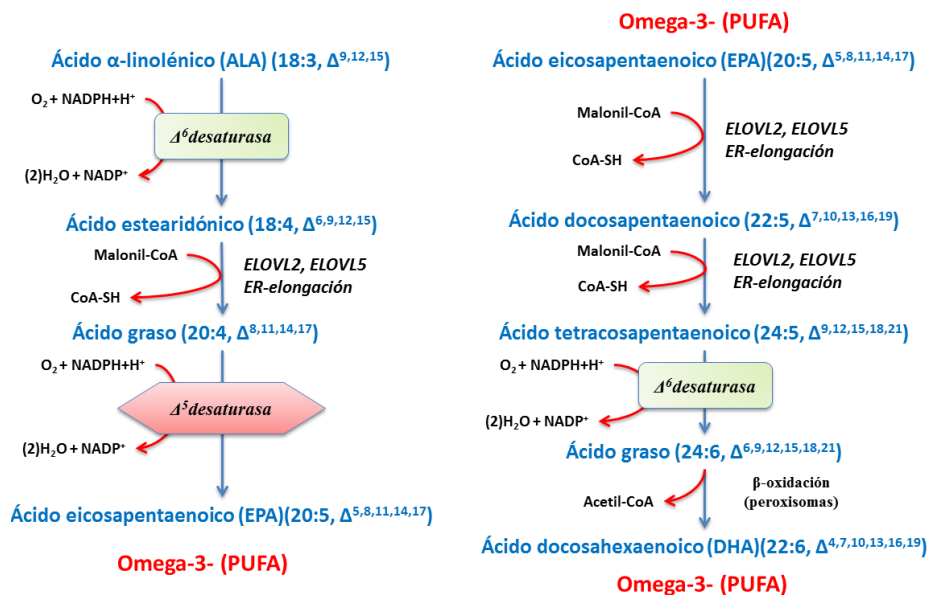


### 4.3 Ligandos de los PPAR

Hay muchos ligandos tanto naturales como sintéticos para los PPAR, cada uno de ellos tiene propiedades y características diferentes que los hace específicos para cada tipo de PPAR. Entre los ligandos naturales tenemos los ácidos grasos insaturados oleico, linoleico y linolénico. Eicosanoides, derivados del ácido graso esencial linolénico; así como, derivados oxidados o nitrados de ácidos grasos. Algunos de ellos son utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades relacionadas con el metabolismo de lípidos o hidratos de carbono. Por ejemplo, ligandos naturales: el ácido docosahexanoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ligandos sintéticos, los fibratos y las tiazolidinedionas (6).

En la **Tabla IV** se recoge una lista de estos compuestos: y en las **figuras 3 y 4** se presentan la ruta de síntesis de EPA y DHA; y los procesos regulados por los ácidos grasos insaturados respectivamente.

TABLA IV. Ligandos naturales y sintéticos de PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ y PPAR $\gamma$		
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	<b>PPAR<math>\beta/\delta</math></b>	<b>PPAR<math>\gamma</math></b>
<p><b>Ligandos naturales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ácidos grasos insaturados</li> <li>Leucotrieno B4</li> <li>ácido 8-hidroxi-eicosatetraenoico</li> </ul> <p><b>Ligandos sintéticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fenofibrato</li> <li>Clofibrato</li> <li>Gemfibrozil</li> </ul>	<p><b>Ligandos naturales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ácidos grasos insaturados.</li> <li>Carbaprostacyclina</li> <li>Componentes de las VLDL</li> </ul> <p><b>Ligandos sintéticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GW501516</li> </ul>	<p><b>Ligandos naturales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ácidos grasos insaturados</li> <li>ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico</li> <li>ácido 9 y 13-hidroxi-octadecadienoico</li> <li>15-desoxi <math>\Delta</math>12,14 prostaglandina J2</li> <li>prostaglandina J2</li> </ul> <p><b>Ligandos sintéticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rosiglitazone</li> <li>pioglitazone</li> <li>trogli-tazone</li> <li>cigli-tazone</li> <li>farglitazar</li> <li>S26948</li> <li>INT131</li> </ul>



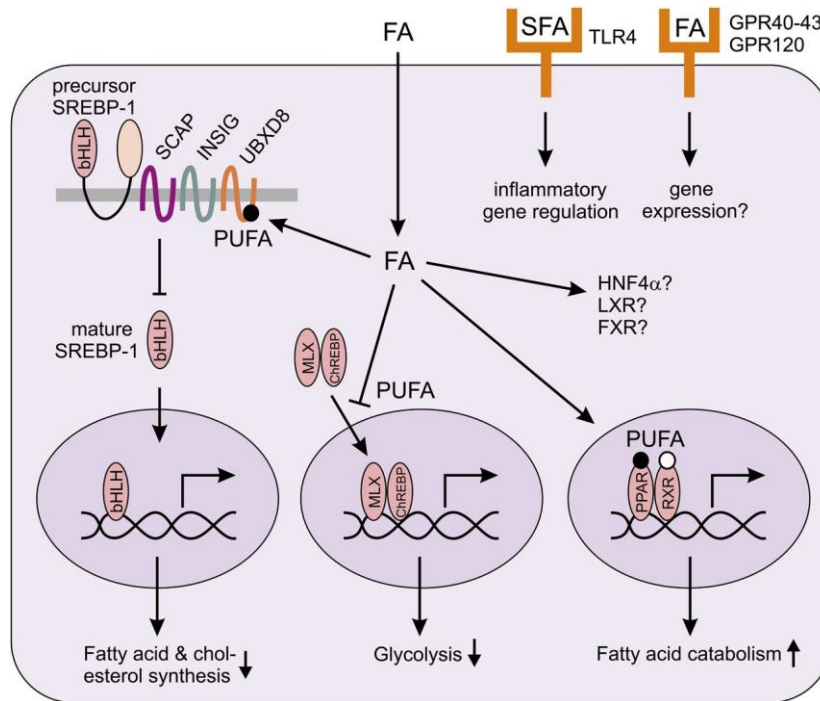
**Figura 3.** Ruta para la síntesis de EPA y DHA a partir de ALA: el ácido  $\alpha$ -linolénico es convertido en ácidos poliinsaturados  $\omega$ -3(PUFA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA), y ácido docosahexaenoico (DHA), la acción de una serie de enzimas microsomales (retículo endoplásmico, (ER). El último paso en la síntesis de DHA se da en los peroxisomas, donde por  $\beta$ -







oxidación se eliminan dos carbonos en forma de acetyl-CoA del ácido tetracosahexaenoico (24:6). Esta ruta implica las desaturasas  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$  respectivamente. Los pasos de elongación son realizados por 4 enzimas contando con la 3-cetoacil-CoA sintasas. Se han indicado ELOVL2 y ELOVL5. Tomado de (7) con modificaciones.



**Figura 4.** Mecanismos generales de regulación génica por ácidos grasos (FA). Los mecanismos mostrados se producen principalmente en los hepatocitos. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) reducen la expresión de genes implicados en la síntesis de ácidos grasos y colesterol por unión e inactivación de UBXD8, inhibiendo así el procesamiento proteolítico de la proteína de unión al elemento de respuesta de esteroides (SREBP) 1. Los PUFAs reducen la expresión de la piruvato quinasa (PK-L, glucólisis) en el hígado, probablemente por la inhibición de la translocación nuclear de MAX-like proteína X (MLX) - proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos. Muchos ácidos grasos, pero especialmente los PUFAs, actúan como ligandos para los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPARs). La activación de PPAR $\alpha$  por los PUFAs en el hígado conduce a la estimulación del catabolismo de ácidos grasos (FA). Se ha visto que el ácido docosahexaenoico es un ligando para el receptor de retinoides X. Los receptores acoplados a proteína G (GPR) 40-43 y GPR120 se expresan en enterocitos, células enteroendocrinas y otros tipos de células y funcionan como receptores de membrana para diversos tipos de ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos de cadena corta. No se sabe si están implicados en los efectos de los ácidos grasos en la expresión génica. El receptor Toll-like 4 (TLR4) está presente en los macrófagos y otros tipos celulares y se ha propuesto que es activado por los ácidos grasos saturados (SFA). BHLH, hélice bucle-hélice básica; ChREBP, proteína de unión al elemento de respuesta a los hidratos de carbono; FXR, receptor farnesilo X; HNF4  $\alpha$ , factor nuclear de hepatocitos 4  $\alpha$ ; INSIG, gen inducido por insulina; LXR, receptor X de hígado; PXR, receptor de pregnano X; SCAP, proteína activadora de escisión de SREBP. Tomado de (8)

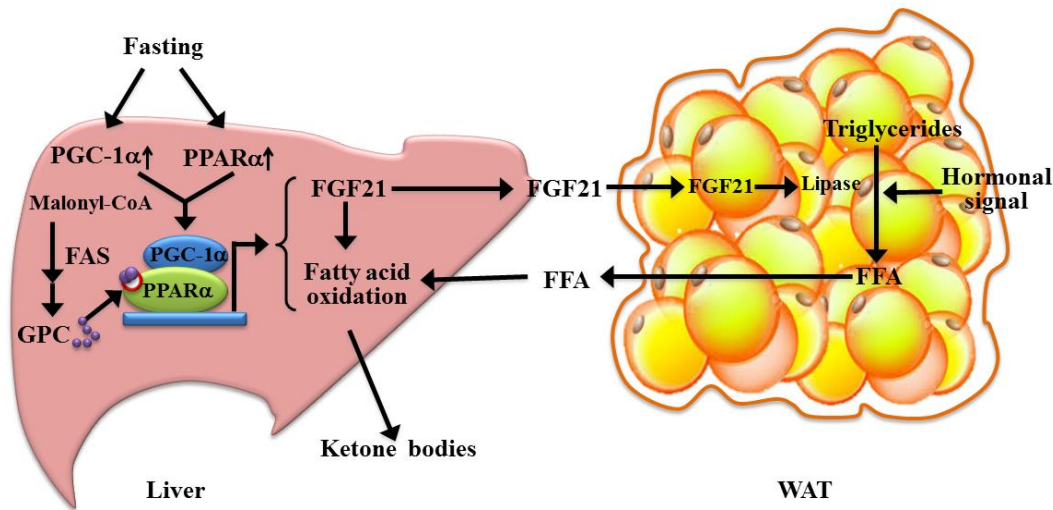
#### 4.4.- PPAR $\alpha$

Como se ha mencionado anteriormente, este receptor participa en el catabolismo de los ácidos grasos, aunque también interviene en la homeostasis de la glucosa y en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La activación de PPAR $\alpha$  en el hígado depende de que haya una concentración suficiente de sus ligandos; esto ocurre durante el ayuno y los periodos entre comidas. En estas circunstancias, la transcripción de los genes regulados por





PPAR $\alpha$  estimula los sistemas de oxidación, como la  $\omega$ -oxidación microsomal y la  $\beta$ -oxidación en peroxisomas y mitocondrias. La activación del PPAR $\alpha$  produce un incremento de la oxidación de ácidos grasos (combustión de energía); y, por tanto, una disminución de los depósitos de grasa.



**Figura 5.** Modelo integrado de cetogénesis regulada por PPAR $\alpha$ . El ayuno induce la expresión de PPAR $\alpha$  y PGC-1 $\alpha$ . La activación de PPAR $\alpha$  requiere la síntesis de novo de un ligando de PPAR $\alpha$  (16:0/18:1 GPC). Conjuntamente receptor-ligando, inducen la expresión de genes de la oxidación de ácidos grasos y FGF21. El FGF21 a su vez promueve la lipólisis en el tejido adiposo. Los ácidos grasos libres liberados (FFA) se utilizan como sustratos para la cetogénesis. GPC, phospholipid 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (16:0/18:1); FGF21, peptide fibroblast growth factor 21. Tomado de (2).

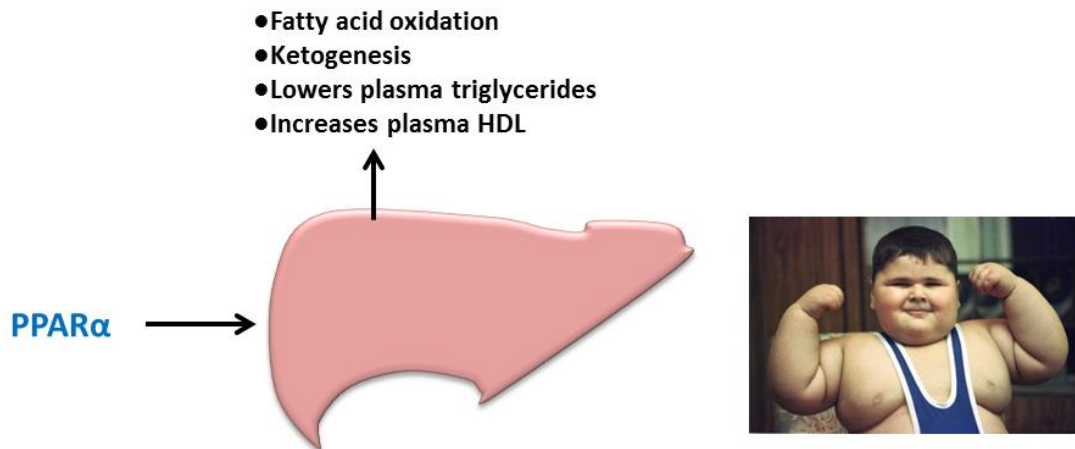
En ratones transgénicos la activación de PPAR $\alpha$  en el músculo esquelético y cardíaco aumenta la expresión de genes para el transporte y oxidación de los ácidos grasos, pero disminuye la expresión del transportador de glucosa Glut 4. Estos individuos acumulan lípidos en el músculo, son intolerantes a la glucosa y resistentes a la insulina. Ver **Figura 8**

### Agonistas naturales y sintéticos de PPAR $\alpha$ .

Los ligandos naturales del PPAR $\alpha$  son los ácidos grasos omega-3 y sus derivados oxidados. Estos ácidos contienen tres elementos esenciales para una unión óptima: una cabeza polar (grupo carboxilo), la región de unión (sus largas cadenas) y la cola hidrofóbica (6).

Entre los sintéticos tenemos los fibratos, que disminuyen los triglicéridos en sangre debido a un incremento de la expresión de los genes de la  $\beta$ -oxidación y una disminución de la expresión del gen de la apolipoproteína C-III. Estos compuestos se usan con frecuencia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Sus efectos se deben a un descenso de la disponibilidad sistémica de ácidos grasos y a una menor captación de ácidos grasos en los músculos. También aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen la glucemia; Además, aumentan los niveles de HDL en sangre por inducción de las apolipoproteínas AI y AII (9 y 10).





**Figura 6.** En la figura se muestra un resumen de los efectos de PPAR $\alpha$  (2)

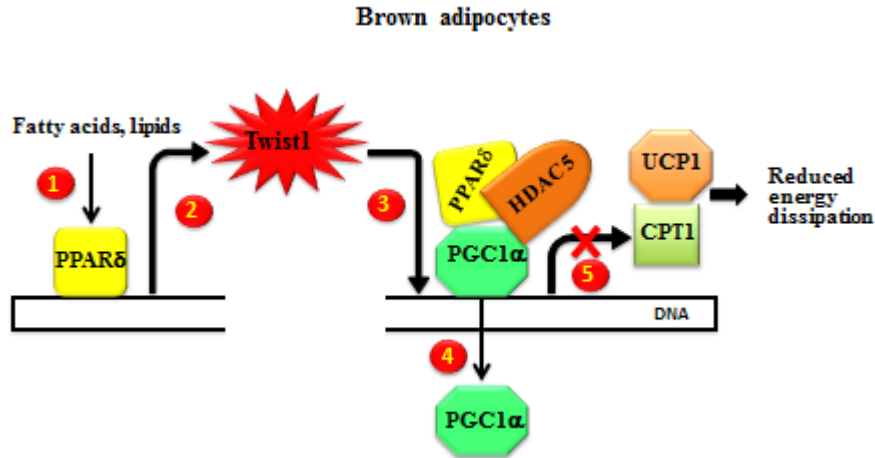
#### 4.5.- PPAR $\beta/\delta$

El PPAR $\delta$  se expresa de forma ubicua en muchos tejidos. Estudios genéticos y farmacológicos revelan su papel como un potente regulador del catabolismo de ácidos grasos y la homeostasis de energía, que se activa en respuesta a los cambios de los lípidos de la dieta.

Estudios en ratones transgénicos para PPAR $\delta$  han demostrado que la expresión del transgén en tejido adiposo marrón produce un aumento de la expresión de muchos genes distintos relacionadas con la  $\beta$ -oxidación y la disipación de energía; entre estos el que alcanzó mayor magnitud fue UCP1; además estos animales son delgados y resistentes a la obesidad y a la esteatosis tisular, inducida genéticamente o por una dieta rica en grasas. Sin embargo, en el tejido adiposo blanco este efecto no se ha visto. Estos trabajos demostraron una función potencial de PPAR $\delta$  en el gasto energético, del tejido adiposo marrón *in vivo*. Además, en estudios adicionales en animales Knockout y líneas celulares sugieren que, en la grasa marrón PPAR $\delta$  participa parcialmente y en algún paso posterior, en la ruta de activación de la transcripción de genes diana producida por PGC-1 $\alpha$ . En conclusión, la activación de PPAR $\delta$  previene el desarrollo de la obesidad y que es una diana potencial para el tratamiento de la obesidad y las complicaciones asociadas con la misma.

El metabolismo de la grasa parda controlado por PGC-1 $\alpha$  / PPAR $\delta$  es regulado finamente por twist-1; twist-1 es un regulador negativo fisiológico crítico en el metabolismo de la grasa marrón. Se expresa selectivamente en el tejido adiposo e interactúa con PGC-1 $\alpha$  en los promotores de los genes diana de PGC-1  $\alpha$ , con el fin de limitar/suprimir la acción de PGC-1  $\alpha$ . PPAR $\delta$  activado por su ligando, también es reclutado por el promotor de twist-1 e induce su expresión; tanto *in vitro* como *in vivo*. Esto sugiere un mecanismo de retroalimentación negativa. Así, PPAR $\delta$  es un componente integral en el metabolismo de la grasa marrón coordinando las acciones de PGC-1 $\alpha$  y Twist-1 (2). **Figura 7**





**Figura 7.** (1 y 2) En los adipocitos marrones de ratón, *Twist1* incrementa la expresión por la unión de *PPARδ*. *Twist1* se une a *PGC1α*, y promueve el reclutamiento de *HDAC5* en el promotor de los genes diana (3). *HDAC5* desacetila *PGC1α* inactivándolo (4), lo que interrumpe la transcripción (5). *UCP1* (proteína de desacoplamiento 1) y *CPT1* (carnitina palmitoil transferasa 1) que da lugar a una reducción de la disipación de energía de grasa marrón. Tomado de (11)

En el músculo esquelético *PPARδ* se expresa más que *PPARα*, sobre todo en las fibras musculares oxidativas. En músculos de ratones transgénicos para *PPARδ* se observa que aumenta la cantidad de fibras oxidativas, y los animales están protegidos contra: la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, la acumulación de lípidos musculares, la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, y la resistencia a la insulina. Además, también se observó un aumento de la expresión de los genes de transporte de ácidos grasos,  $\beta$ -oxidación y respiración mitocondrial. En las **Figuras 8 y 9** se muestra un resumen de los resultados más importantes de estos experimentos para músculo esquelético y cardíaco respectivamente (2).

	Obesidad	Lípidos musculares	Insulina plasma	Tolerancia glucosa	Sensibilidad insulina
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	↓	↑	ND	↓	↓
<b>PPAR<math>\delta</math></b>	↓	↓	↓	↑	↑
<b>Ligando PPAR<math>\delta</math></b>	↓	↓	↓	↑	↑

**Figura 8.** Comparación de los fenotipos entre los ratones transgénicos de *PPAR $\alpha$*  de músculo esquelético, los ratones transgénicos *PPAR $\delta$*  y los ratones transgénicos de tipo salvaje y ratones tratados con un agonista de *PPAR $\delta$* . Los ratones fueron alimentados con una dieta alta en grasa. ND, no determinado.

	Lípidos cardíacos	Expresión de Glut4	Transporte de glucosa	Cardiomiopatía
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	↑	↑	↑	SI
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	↑	↓	↓	SI
<b>PPAR<math>\delta</math></b>	-	↑	↑	NO

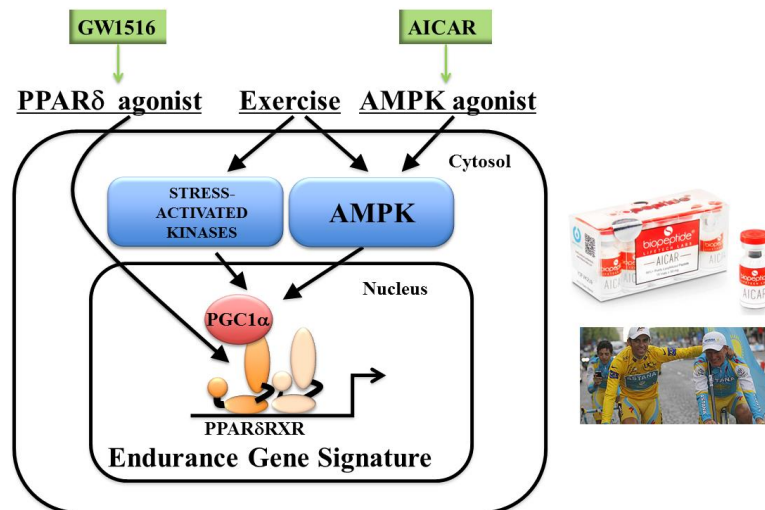
**Figura 9.** Una comparación de los fenotipos cardíacos de ratones transgénicos para *PPAR* de corazón. Alimentados con una dieta normal.



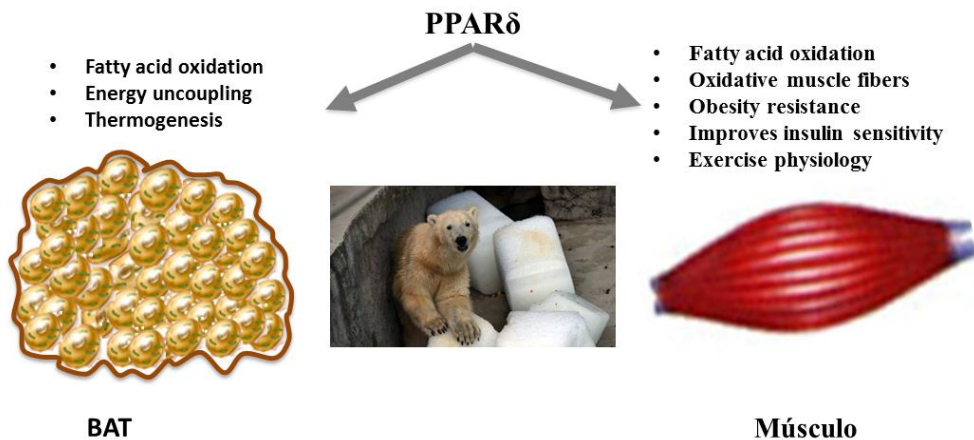


El entrenamiento físico regular promueve la formación de fibras oxidativas, lo que implica mayor resistencia y la mejora del síndrome metabólico. Vistos los efectos de PPAR $\delta$  sobre la fibra muscular y el metabolismo energético; cabe preguntarse: ¿la activación de PPAR $\delta$  mejora la resistencia al ejercicio?. Estudios experimentales demuestran que ratones transgénicos PPAR $\delta$  son resistentes a la fatiga siendo capaces de correr el doble de distancia que los ratones de tipo salvaje.

Por otro lado, el agonista de PPAR $\delta$  no es suficiente para aumentar la resistencia al ejercicio físico; Sin embargo, cuando éste se combina con el ejercicio, el agonista aumenta significativamente la resistencia comparado con los controles. El mecanismo molecular subyacente a este efecto sinérgico (agonista PPAR $\delta$ +ejercicio) en mejorar la resistencia, es que, durante el ejercicio, se activa la quinasa dependiente de AMP (AMPK) que facilita aún más la actividad transcripcional de PPAR $\delta$ . Estos resultados señalan al eje AMPK-PPAR $\delta$  como objetivo farmacológico para reprogramar la resistencia muscular. Es decir, podemos aumentar la resistencia al ejercicio sin entrenar, sólo necesitamos activar la AMPK. (Se usa en el deporte de alto rendimiento, ciclistas p.e.). (2)



**Figura 10.** Modelo que representa la interacción entre el ejercicio físico o el eje AMPK-PPAR $\delta$  en la reprogramación muscular y la mejora de la resistencia al ejercicio físico. En los efectos de la AMPK sobre la expresión de los genes oxidativos es necesario el concurso de PPAR $\delta$ . Tomado de (12) con modificaciones



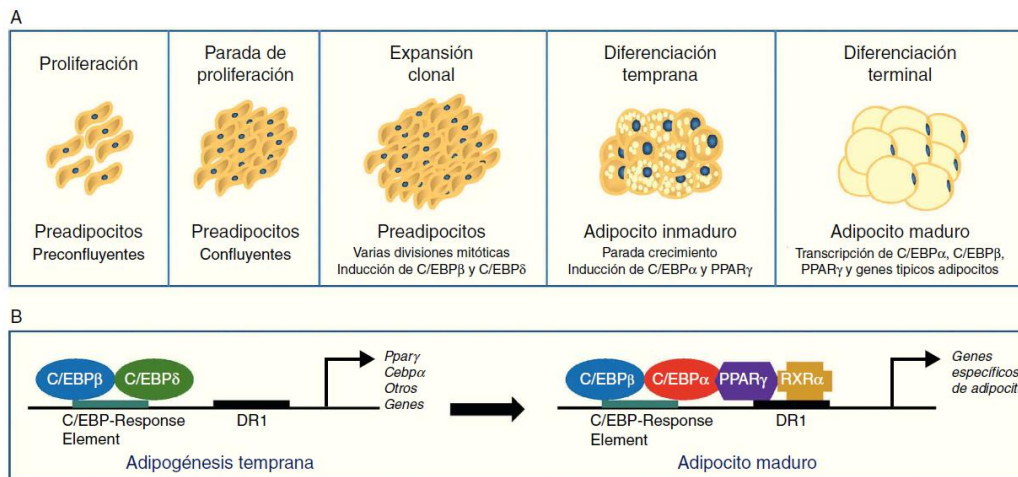
**Figura 11.** En la figura se muestra un resumen de los efectos de PPAR $\delta$





#### 4.6.- Función clínica y nutricional del PPAR $\gamma$

Este receptor ha llamado la atención de científicos y clínicos por su importante papel en el metabolismo de macronutrientes, y por ser la diana, de los fármacos sensibilizadores a la insulina sintéticos - tiazolidinedionas - utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se expresa predominantemente en el tejido adiposo, en donde juega un papel central en la adipogénesis **figura 12**; y en la regulación del metabolismo lipídico.



**Figura 12.** Diferenciación de preadipocitos a adipocitos. A) Esquema del proceso de transición de preadipocito a adipocito maduro indicando los diferentes estadios. B) Modelo secuencial del control transcripcional durante la adipogénesis. Tomado de (13)

El gen de este receptor por splicing alternativo y el uso de promotores distintos tiene 3 isoformas: PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 3 son idénticas, mientras que PPAR $\gamma$ 2 contiene en su NH<sub>2</sub>-terminal, una región “extra” de 30 aminoácidos. Todas las isoformas tienen un papel fundamental en la diferenciación de los adipocitos y en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, su distribución tisular es distinta PPAR $\gamma$ 1 se expresa en casi todas las células; mientras que PPAR $\gamma$ 2, es más potente que el anterior y sólo se expresa en el tejido adiposo en condiciones fisiológicas, pero puede ser inducido en otros tejidos por una dieta rica en grasas (HFD).

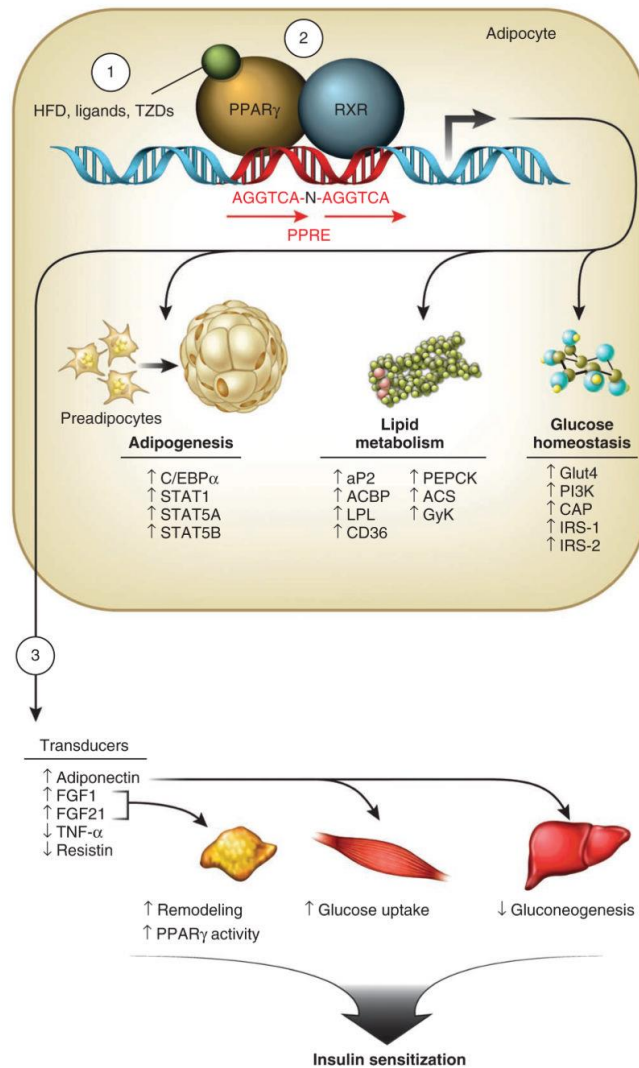
Ambas formas PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2 son esenciales para el desarrollo del tejido adiposo y el control de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, PPAR $\gamma$ 2 es la isoforma regulada en respuesta a la ingesta de nutrientes y la obesidad. En el estudio de Medina-Gomez et al. se vio que la eliminación de PPAR $\gamma$ 2 en ratones obesos genéticamente POKO, disminuye la acumulación de grasa en los adipocitos comparado con los controles con la misma dieta. Este estudio demostró que la isoforma PPAR $\gamma$ 2 previene la lipotoxicidad con diferentes mecanismos, incluyendo la promoción de la expansión del tejido adiposo, el aumento de la capacidad de amortiguación de lípidos en los órganos periféricos (hígado, músculo y células  $\beta$  del páncreas), y la respuesta proliferativa de las células  $\beta$  a la resistencia de la insulina.

PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo protege a los tejidos periféricos contra la carga excesiva de lípidos, manteniendo la función normal de hígado y músculo esquelético. Cuando se activa en los adipocitos garantiza una secreción balanceada de las adipocinas (leptina y adiponectina); esta última aumenta la respuesta a la insulina en los tejidos periféricos. En consecuencia, la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo se mantiene dentro de los parámetros adecuados. PPAR $\gamma$  también es importante en el metabolismo lipídico, ya que regula genes que participan en la liberación, transporte, y almacenamiento de ácidos grasos; tales como, la lipoproteína lipasa (LPL) y el transportador de ácidos grasos CD36. PPAR $\gamma$  tiene una potente función moduladora no solo en el tejido adiposo, sino también, en las





células endoteliales y células de músculo liso vascular. En las células endoteliales regula dianas claves en la inflamación y la arteriosclerosis. **Figura 13.**



**Figura 13.** PPAR $\gamma$  tiene múltiples funciones en el tejido adiposo. HFD, ligandos o TZDs (1) activan PPAR $\gamma$ -RXR heterodímeros funcionales (2) y mantener la homeostasis metabólica mediante la regulación directa de Genes que albergan PPAR elementos de respuesta (PPREs) implicados en la diferenciación de los adipocitos, metabolismo de los lípidos y la homeostasis de la glucosa, así como la expresión de factores que actúan como transductores para PPAR $\gamma$  (3). C / EBP $\alpha$ , CCAAT / proteína de unión al potenciador alfa; STAT1, STAT5A y STAT5B, transductor de señal y activador de la transcripción 1, 5A y 5B, respectivamente; AP2, proteína 2 de unión a ácidos grasos; ACBP, proteína de unión a acil - CoA; LPL, lipoproteína lipasa; CD36, grupo de diferenciación 36; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxikinasa; ACS, acil - CoA sintetasa; GyK, glicerol quinasa; Glut4, transportador de glucosa 4; PI3K, fosfoinositido 3 quinasa; IRS-1 e IRS-2, sustratos de receptor de insulina 1 y 2, respectivamente; FGF1 y FGF21, familia del factor de crecimiento de fibroblastos 1 y 21; TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ . Tomado de (14)

Por último, PPAR $\gamma$  también participa en la regulación del desarrollo del cáncer. Sus agonistas inhiben o inducen proliferación del cáncer dependiendo de las condiciones celulares y la vía de señalización estimulada (anti-proliferativa y apoptótica). Su influencia en los macrófagos asociados al tumor y en la vascularización del mismo atenúa significativamente la progresión del tumor. Esto abre la posibilidad de que los ligandos del PPAR $\gamma$  puedan convertirse en una nueva línea terapéutica contra los tumores y su microambiente. (6)



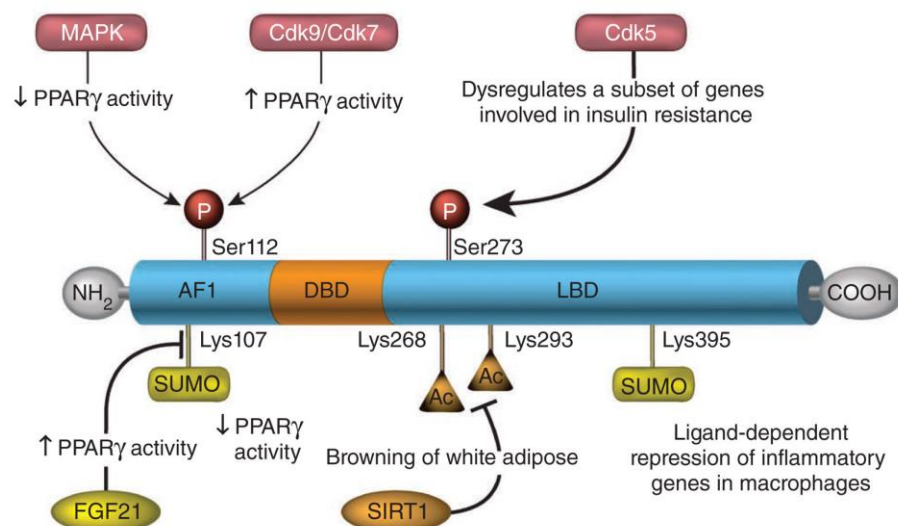


## Agonistas naturales del PPAR $\gamma$

Los moduladores PPAR $\gamma$  selectivos se denominan con frecuencia SPARMs, por analogía con los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM). Las acciones diferentes observadas de los SPARMs son debidas al contexto celular y a las diferentes conformaciones del receptor, lo que resulta en interacciones con genes distintos. Muchos ácidos grasos se consideran moduladores naturales de PPAR $\gamma$ ; Sin embargo, su interacción con el receptor no siempre conduce a la activación de PPAR $\gamma$  y a la transcripción del gen diana. La activación de PPAR $\gamma$  por ligandos naturales tales como PUFAs (el ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico) produce una respuesta funcional en las células tumorales. Varios estudios han demostrado que el DHA inhibe el desarrollo del tumor a través de la activación de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, el crecimiento de células de cáncer de pulmón humano). Si el DHA se administra a las células de cáncer de mama por albúmina o por LDL enriquecidas en  $\omega$ -3 PUFAs, se inhibe la proliferación de estas células y se estimula su apoptosis. Syndecan-1 (el proteoglicano del sulfato de heparán)- el factor activador de la apoptosis - participa en este proceso. En animales de experimentación la administración de ácidos grasos monoinsaturados de cadena larga (LC-MUFAs) con más de 18 C (es decir, isómeros C20: 1 y C22: 1 combinados) pueden mejorar la disfunción metabólica asociada con la obesidad, a través del aumento de la expresión de PPAR $\gamma$  y disminuyen la expresión de marcadores inflamatorio en el tejido adiposo blanco. En estudios in vitro, la activación de PPAR $\alpha$  y PPAR $\beta/\delta$  en líneas celulares humanas de cáncer de mama estimulan la proliferación celular, mientras que los ligandos para PPAR  $\gamma$  inhiben este proceso.

Aparte de los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido fitánico que también se encuentra en la dieta es considerado un agonista natural de PPAR $\gamma$ , mostrando una actividad similar a los omega-3. El resultado es el incremento de la captación de glucosa y de la sensibilidad a la insulina.

PPAR $\gamma$  también está regulado por modificaciones postraduccionales, incluyendo fosforilación, acetilación, sumoilación y ubiquitinación, cada uno de los cuales representa un potencial distintivo característico que podría ser explotada para la modulación específica de células o tejidos de esta molécula. **Figura 14.**



**Figura 14.** Modificaciones postraduccionales de PPAR $\gamma$ . Las modificaciones post-traduccionales de PPAR $\gamma$  influyen tanto en su actividad transcripcional como en su estabilidad de una manera dependiente célula-contexto. Ac, acetilación; P, fosforilación; Cdk9 / Cdk7, Ciclina-dependiente de kinasas 9 y 7. Tomado de (14)

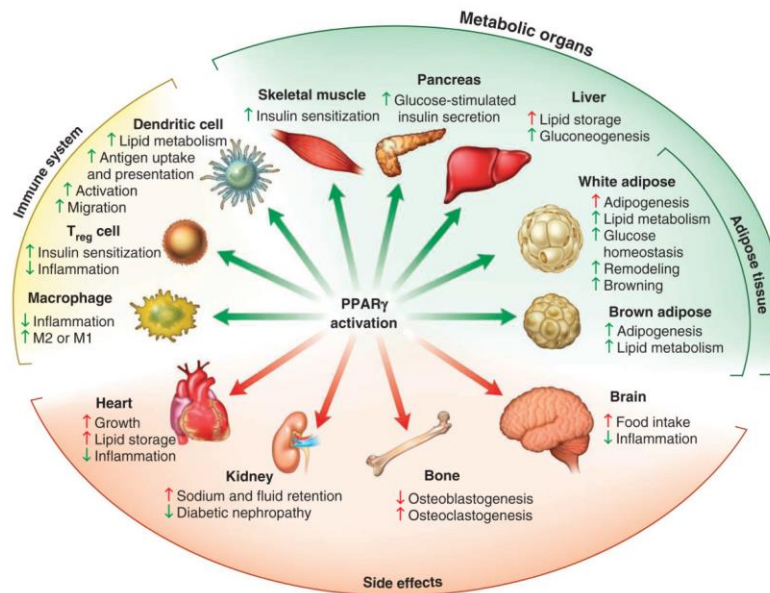






## Agonistas farmacológicos del PPAR $\gamma$ .

En la **Figura 15** se muestra los principales efectos que se producen por la administración de activadores del PPAR $\gamma$ .



**Figura 15.** Efectos descritos por la activación de PPAR $\gamma$ . La activación de PPAR $\gamma$  produce efectos beneficiosos (flechas verdes), así como efectos secundarios adversos (flechas rojas). Tomado de (14). Los ligandos de PPAR $\gamma$  sintéticos, tales como glitazonas -Los derivados de tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, Rosiglitazona y pioglitazona) – mejoran la glucemia y aumentan la sensibilidad a la insulina en todos los tejidos. De ahí su denominación de fármacos sensibilizadores de insulina utilizados en el tratamiento de la diabetes. Aumentan indirectamente la captación de glucosa estimulada por insulina en adipocitos, hepatocitos y células del músculo esquelético. Los efectos farmacológicos de las tiazolidinedionas han sido atribuidos, al menos en parte, al descenso de los niveles de ácidos grasos libres y al incremento de almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo. En consecuencia, la lipotoxicidad en el músculo e hígado se reduce. Los agonistas de PPAR $\gamma$  también tienen la habilidad de redistribuir la grasa visceral a depósitos subcutáneos, incrementar la secreción de adiponectina y disminuir la liberación de los factores de necrosis tumoral. Además, la rosiglitazona y la pioglitazona se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2 porque disminuyen la gluconeogénesis hepática y prolongan la función pancreática de las células- $\beta$  por prevención de la apoptosis. También reducen la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada A1c. En la diabetes mellitus, la activación a largo plazo de PPAR $\gamma$  por las tiazolidinedionas no solo reduce la glucemia y la insulinemia sino también atenúa la disfunción vascular. PPAR $\gamma$  se expresa especialmente en las células musculares lisas vasculares y el endotelio. Estudios recientes demuestran que los activadores de PPAR $\gamma$  también protegen la función vascular, disminuyen la presión arterial, el PAI-1 circulante y los niveles de PCR en pacientes diabéticos. Además de estos efectos positivos, la activación de PPAR $\gamma$  por las glitazonas atenúa la inflamación sistémica y reduce el crecimiento del tumor y su angiogénesis. Sin embargo, las glitazonas tienen efectos secundarios como el aumento de peso, edema, fracturas óseas, fallo cardiaco, etc. por eso se ha limitado el uso de estos fármacos en pacientes con altos niveles lipídicos. (6).





## 5.- Conclusiones

De acuerdo con la distribución tisular parece que la función principal de PPAR $\alpha$  y PPAR $\beta/\delta$  es producir energía; mientras que, PPAR $\gamma$  contribuye al almacenamiento de ella mediante la estimulación de la adipogénesis.

Los tres PPAR, actuando como sensores de lípidos, son importantes reguladores metabólicos en el cuerpo y juntos controlan casi todos los aspectos del metabolismo de los ácidos grasos; lo que favorece la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa.

El deterioro funcional o la desregulación de estos receptores conduce a la obesidad, lipodistrofia, hígado graso, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, o cardiomiopatía, mientras que la activación adecuada por ligandos ofrece beneficios metabólicos.

Resultados experimentales demuestran que el eje AMPK-PPAR $\delta$  puede ser activada por medicamentos por vía oral para mejorar la adaptación al entrenamiento o para aumentar la resistencia sin ejercicio.

Ciertos agonistas farmacológicos de PPARs son útiles para enfermedades tan comunes como la hiperglucemia, dislipemias y arterioesclerosis, pero recientes estudios han planteado nuevos moduladores que podrían ser más efectivos. Los PPARs también nos brindan cierta esperanza en el terreno oncológico donde se piensa que el PPAR $\gamma$  puede convertirse en una nueva línea terapéutica.

A pesar de ello, todavía se necesitan muchísimos más estudios para saber con exactitud como poder obtener solamente los efectos beneficiosos relacionados con su activación.

## 6.- Referencias Bibliográficas

- 1) Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:391-406.
- 2) Wang YX. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research* 2010; 20:124-137.
- 3) Desvergne B, Michalik L, and Wahli W. Transcriptional Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* 2006; 86: 465–514.
- 4) A Unified Nomenclature System for the Nuclear Receptor Superfamily. *Cell*. 1999; 97:161–163.
- 5) Wikipedia [Sede Web] [Actualizado el 30/04/2017; Consultado el 10/07/2017]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_receptor](https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_receptor).
- 6) Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications –a review. *Nutrition Journal* 2014; 13:17.
- 7) King MW [Internet]. c1996–2017. The medical biochemistry. [Consultado el 21/10/2017]. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/omegafats.php>.
- 8) Georgiadi A, and Kersten S. Mechanisms of Gene Regulation by Fatty Acids. *Adv. Nutr.* 2012; 3: 127–134.
- 9) Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Tokuyama K, Nagata I, Fukunaga A, Kishimoto H, Doi K, Yamashita Y, Matsuura T, Kitatani N, Okumura T, Nagasaka S, Nakaishi S, Nakay Y. Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese Type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2001; 50(4): 447-480.
- 10) Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of the fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(1):83-92.





- 11) Dobrian AD. A tale with a Twist: a developmental gene with potential relevance for metabolic dysfunction and inflammation in adipose tissue. *Front. Endocrinol.* 2012; 3: article 108.
- 12) Vihang A. Narkar VA, et al. AMPK and PPAR $\delta$  Agonists Are Exercise Mimetics. *Cell.* 2008; 134: 405–415.
- 13) Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(2):100-112.
- 14) Ahmadian M. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med.* 2013; May 19(5). Disponible en: doi:10.1038/nm.3159.

## Anexos:

---

