

Jadrové receptory PPAR α

V. Soška

Súhrn:

Mechanizmus účinku hypolipidemík zo skupiny fibrátov je sprostredkovaný jadrovými receptormi PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Tieto receptory regulujú činnosť mnohých génov, zasahujúcich jednak do metabolizmu lipidov a lipoproteínov, jednak ďalších aktívnych látok, napr. zápalových mediátorov. Dôsledkom aktivácie receptorov PPAR α je napr. zníženie koncentrácie triglyceridov, malých aterogénnych LDL, zvýšenie HDL cholesterolu, ďalej zníženie aktivity zápalu a obmedzenie protrombotického stavu. Tieto účinky sa s výhodou uplatňujú u osôb s metabolickým syndrómom.

Kľúčové slová:

jadrové receptory PPAR α – fibráty – statíny – metabolický syndróm

Summary:

The mechanism of fibrates action is mediated by nuclear PPAR α receptors (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). These receptors regulate a number of genes that are involved both in lipids and lipoproteins metabolism and other mediators (e.g. inflammatory mediators). Due to PPAR α activation by fibrates, triglycerides and small dense LDL concentration is decreased, HDL cholesterol is increased and both inflammation and prothrombotic status are reduced. These effects are very important in patients with metabolic syndrome.

Key words:

nuclear receptors PPAR α – fibrates – statins – metabolic syndrome

ÚVOD

V medicíne sa používa celý rad liekov, ktorých mechanizmus účinku nebol pri ich zavedení do klinickej praxe známy. Medzi také lieky patria aj fibráty, ktoré majú široké spektrum účinkov na krvné lipidy a ktoré sa používajú na liečbu chorých na dislipidémii už niekoľko desiatok rokov. Pri druhej skupine hypolipidemík - statínoch - bol síce od začiatku známy mechanizmus, ktorým znižujú LDL cholesterol, ale to, ako je sprostredkovaný ich účinok na ostatné frakcie krvných lipidov (mierny vzostup HDL cholesterolu, mierny pokles triglyceridov) a aký je mechanizmus ich pleiotropných účinkov, takisto nebolo dlho známe. Navyše, pleiotropné účinky statínov aj fibrátov sú podobné: obe hypolipidemiká tlmia zápalovú reakciu v cievnej stene, tlmia aktivitu niektorých cytokínov, znižujú trombogenitu a prispievajú tak k úprave endotelovej dysfunkcie. Vplyv fibrátov na krvné lipidy je veľmi komplexný, zasahujú do metabolizmu prakticky všetkých frakcií krvných lipoproteínov: znižujú koncentráciu triglyceridov a chylomikier, zvyšujú hladinu HDL cholesterolu a znižujú celkový cholesterol, menej významné je zníženie LDL cholesterolu. Znižujú takisto tvorbu malých a vysoko aterogénnych častíc LDL₃.

JADROVÉ RECEPTORY PPAR - VÝZNAM A KLASIFIKÁCIA

Až po roku 1990 sa zistilo, že v bunkovom jadre existujú špecifické receptory, ktoré regulujú expresiu niektorých génov a ktoré môžu sprostredkovať celý rad účinkov endogénnych aktívnych látok (napr. tyreoidálnych a steroidných hormónov), ako aj niektorých xenobiotík. Tieto receptory boli nazvané PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Názov (receptory aktivované proliferátormi peroxizómov) vznikol v počiatkoch ich výskumu: ich stimulatory totiž zvyšovali aj počet peroxizómov v tkanivových kultúrach myších hepatocytov, na ktorých sa testovali [1]. Jestvujú tri hlavné typy týchto receptorov: PPAR α , PPAR γ a PPAR β/δ (receptory pôvodne značené ako PPAR δ sa neskôr označovali ako PPAR β , teraz sa často značia ako PPAR β/δ).

Receptory PPAR α sú lokalizované predovšetkým v tkanivách, ktoré metabolizujú mastné kyseliny (pečeň, svaly). Neskôr sa preukázalo, že sú lokalizované aj v cievnej stene v bunkách hladkej svaloviny, endotelových bunkách a makrofágoch [2]. Aktivátormi receptorov PPAR α sú napr. mastné kyseliny, ale aj fibráty [3].

PPAR γ sú hlavne v adipocytoch, ale aj v cievnej stene v bunkách hladkej svaloviny,

endotelových bunkách, bunkách kostrového svalstva a pečene. Majú význam predovšetkým v diabetológii: ovplyvňujú napr. expresiu génov, ktoré sú zodpovedné za syntézu enzýmov sprostredkujúcich metabolické účinky inzulínu. Ich aktivátormi sú napríklad niektoré tiazolidindióny (glitazóny). Podrobnejšie napr. [4].

PPAR β/δ nie sú tkanivovo špecifické. Ovpľývajú celý rad procesov, napr. proces apoptózy, proliferáciu a diferenciáciu kožných keratinocytov, ale modulujú aj rozvoj aterosklerózy a majú vzťah k niektorým nádorovým ochoreniam. Podrobnejšie sa problematikou PPAR β/δ zaoberá napr. [5].

JADROVÉ RECEPTORY PPAR α - MECHANIZMUS ÚČINKU

PPAR α je vlastne transkripčný faktor, lokalizovaný v bunkovom jadre. Ide o bielkovinu, ktorá má 3 hlavné domény:

- ▶ doménu viažucu ligandy (tu sa viažu napr. mastné kyseliny alebo fibráty)
- ▶ doménu zodpovednú za tvorbu diméru
- ▶ doménu viažucu sa na DNA

Mechanizmus účinku PPAR α je dvojstupňový: po väzbe na ligandy (napr. fibrátu) dochádza v prvom kroku k aktivácii PPAR α . V druhom kroku sa viaže aktivovaný PPAR α na ďalší transkripčný faktor, retinoid-X-receptorom (RXR) [6], s kto-

rým vytvára tzv. heterodimér. Takto vzniknutý heterodimér sa potom viaže na cieľové gény, ktoré majú príslušnú špecifickú sekvenciu nukleotidov. Túto sekvenciu rozpoznáva doména PPAR viažuca DNA [8]. Väzbou heterodiméru na príslušnú sekvenciu DNA sa v DNA spustí transkripčný proces, ktorý má za následok aktiváciu či potlačenie činnosti príslušných génov. Dochádza tak k aktivácii či potlačeniu syntézy bielkovín, ktoré sprostredkujú výsledný efekt ligandu (napr. fibrátu). Cieľových génov pre PPAR α je v pečeni pravdepodobne viac než 80.

PPAR α a fibráty

Po aktivovaní PPAR α fibrátmi je ovplyvnená aktivita mnohých génov, zasahujúcich do metabolizmu lipidov a lipoproteínov [9, 10]. Sú to napríklad gény pre:

- ▶ lipoproteínovú lipázu
- ▶ apolipoproteín AI
- ▶ apolipoproteín AII
- ▶ apolipoproteín C III
- ▶ transportér cholesterolu ABCA-I
- ▶ receptor SR-BI.

Z ďalších génov, ktorých činnosť je takto modifikovaná, sú to napríklad:

- ▶ gén pre transkripčný faktor NF κ B
- ▶ gén pre endotelín-1
- ▶ gén pre fibrinogén

Výsledkom interakcie medzi génni a PPAR α receptormi je množstvo metabolických efektov, ktoré poznáme ako účinnok fibrátov. K najvýznamnejším z nich patria nasledovné:

1. *Útlm syntézy apolipoproteínu CIII*, klesá jeho obsah v lipoproteínoch s veľmi nízkou hustotou [11]. Apo C III je inhibítorom lipoproteínovej lipázy, ktorá je zodpovedná za odbúravanie lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Pri nedostatku inhibítora sa aktivita lipoproteínovej lipázy zvyšuje, urýchľuje sa proces degradácie lipoproteínov bohatých na triglyceridy a koncentrácia triglyceridov klesá.
2. *Zvýšená syntéza lipoproteínovej lipázy*, ktorá je lokalizovaná v krvných kapilárach predovšetkým svalového a tukového tkaniva [12]. Jej zvýšená aktivita má za následok zrýchlené odbúravanie lipoproteínových častíc bohatých na triglyceridy (VLDL) v krvi. Výsledkom je predovšetkým pokles koncentrácie triglyceridov v krvi. Oba uvedené pochody vedú aj k zníženiu kon-

centrácie malých LDL₃; syntetizujú sa menšie častice VLDL chudobnejšie na apolipoproteín C III a triglyceridy, a tie sú v krvnom obehú katabolizované na väčšie a menej aterogénne LDL₁ a LDL₂.

3. *Zvýšenie syntézy apolipoproteínov A I a A II* [13]. Apolipoproteín AI je základom tzv. nascentnej častice HDL, ktorá na seba v krvi viaže voľný cholesterol z periférnych tkanív a spúšťa proces reverzného (spätneho) transportu cholesterolu [14]. Zvýšená syntéza apo AI vedie k zvýšeniu počtu častíc HDL a k zintenzívneniu reverzného transportu cholesterolu. To sa prejaví pri laboratórnom vyšetrení ako zvýšenie HDL cholesterolu (cholesterolu, neseného v časticiach vysokej hustoty z periférie do pečene).
4. *Aktivácia génu pre transportér ABCA1* vedie k zvýšeniu syntézy tohto transportéru. Transportér ABCA1 je špecifická bielkovina, ktorá sprostredkuje prenos cholesterolu z vnútra buniek periférnych tkanív cez bunkovú membránu a jeho nadviazanie na častice, nesúce apolipoproteín AI (častice HDL) [15]. Zvýšená syntéza ABCA1 zintenzívni proces reverzného transportu cholesterolu, ktorý bráni rozvoju aterosklerózy [16].
5. *Aktivácia génu pre receptor SR-BI* vedie k zvýšeniu jeho syntézy. Receptor SR-B I je lokalizovaný na povrchu predovšetkým jadrových buniek, ale bol preukázaný aj na povrchu buniek ďalších tkanív (napr. tkanív, v ktorých prebieha steroidogéza, makrofágoch, endotelových bunkách a myocytoch) [17]. Na povrchu hepatocytov viaže SR-BI častice HDL, ktoré nesú cholesterol odobratý z periférnych tkanív [18]. Cholesterol, ktorý sa touto cestou dostáva do pečene, sa v nej mení na žlčové kyseliny a eliminuje sa do čreva.

Výsledkom uvedených procesov sú známe zmeny v krvných lipidoch po podaní fibrátov: pokles celkového cholesterolu o 15 - 25 %, LDL cholesterolu o 5 - 15 %, triglyceridov o 25 - 50 % a vzostup HDL cholesterolu o 10 - 20 %. Kvantita týchto zmien u jednotlivých pacientov je individuálna a závisí, rovnako ako pri ostatných hypolipidemikách, aj od typu dyslipoproteínémie, od súčasného dodržiavania diéty a od použitej dávky lieku. Aktiváciou jadrových receptorov PPAR α však dochádza k ovplyvneniu aj

ďalších génov, ktoré nezasahujú do metabolizmu lipidov: génu pre transkripčný faktor NF κ B, génu pre endotelín-1, fibrinogén- β a pre inhibítor trombínu [19, 20]. Znížením syntézy fibrinogénu klesá jeho koncentrácia v krvi a znižuje sa koagulačná pohotovosť. Komplexnejší je vplyv génu na transkripčný faktor NF κ B.

NF κ B je transkripčný faktor, ktorý je zodpovedný za syntézu protizápalových aktívnych látok, napr. interleukínov IL-1 a IL-6, ďalej TNF- α a adhézných molekúl ICAM, VCAM. Aktivácia PPAR α má dva efekty:

- ▶ potlačenie syntézy faktora NF κ B
- ▶ zvýšenie syntézy inhibítora faktora NF κ B

Výsledkom týchto dejov je znížená aktivita faktora NF κ B, ktorá sa laboratórne prejaví poklesom koncentrácie interleukínov IL-1, IL-6 a C-reaktívneho proteínu (CRP) [21]. Pokles CRP je ľahko merateľným efektom týchto dejov. Z hľadiska patofyziologického je výsledkom potlačenia zápalovej reakcie v cievnej stene, čo prispieva k stabilizácii aterosklerotického plátu. Priaznivo je ovplyvnená aj endotelová dysfunkcia, ktorá býva prvým krokom pri rozvoji aterosklerotického ložiska.

PPAR α a metabolický syndróm

Všetky uvedené účinky fibrátov sa veľmi dobre uplatnia predovšetkým u pacientov s metabolickým syndrómom. U týchto pacientov nachádzame pravidelne tzv. „lipidovú triádu“, charakterizovanú zvýšenou hladinou triglyceridov, nízkou koncentráciou HDL cholesterolu a zvýšenou tvorbou malých aterogénnych LDL₃ [22]. Súčasťou metabolického syndrómu je prítomnosť protrombotických a prozápalových dejov, ktoré sa podieľajú na zvýšenej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite týchto pacientov. Aktiváciou jadrových receptorov PPAR α možno priaznivo ovplyvniť nielen dyslipidémiu (zvyšuje sa HDL cholesterol, znižujú sa triglyceridy, klesá tvorba malých LDL₃), ale aj utlmíť protrombotický a prozápalový stav [23, 24].

PPAR α a statíny

Statíny (okrem toho, že v pečeni znižujú syntézu cholesterolu) majú niektoré účinky podobné fibrátom: zvyšujú HDL cholesterol a znižujú triglyceridy (aj keď menej než fibráty) a tlmia zápalovú reakciu v cievnej stene. Aj tieto účinky sú zrejme sprostredkované cez jadrové receptory PPAR α [25]. Statíny síce nemôžu recepto-

ry PPAR α priamo aktivovať (nie sú ich ligandom), môžu ich však ovplyvniť nepriamo, aj keď slabšie než pri ich priamej aktivácii fibrátmi. Statíny znižujú syntézu cholesterolu obmedzením aktivity enzýmu HMG-CoA reductázy. Tým sa ale znižuje aj tvorba ďalších medziproduktov pri tvorbe cholesterolu, napr. mevalonátu. Mevalonát je zdrojom pre tvorbu množstva ďalších aktívnych látok, napr. geranylgeranylpyrofosfátu a geranylovaných proteínov. Tie sa podieľajú na fosforylácii PPAR α , ktorá znižuje ich citlivosť na endogénne aktívne látky. Pri zníženej hladine geranylovaných proteínov sa znižuje fosforylácia receptorov PPAR α , ktoré sa tak stávajú citlivejšie na aktiváciu endogénnymi aktívnymi látkami, napr. mastnými kyselinami. Výsledkom je teda mierne zvýšená aktivita receptorov PPAR α po podaní statínov [26]. Laboratórne merateľným výsledkom týchto dejov je vzostup HDL cholesterolu a pokles triglyceridov po podaní statínov a takisto niektoré pleiotropné účinky statínov (útlm zápalovej reakcie v cievnej stene s poklesom CRP).

ZÁVER

Jadrové receptory PPAR (predovšetkým PPAR α , ale aj PPAR γ a PPAR β/δ) sprostredkujú celý rad účinkov, ktoré priaznivo ovplyvňujú dyslipidémiu, prokoagulačný a prozápalový stav u osôb s metabolickým syndrómom [27]. Novšie sa ukazuje, že môže hrať významnú rolu aj pri liečbe zápalových ochorení v iných lokalizáciách, napr. v pľúcach alebo pri črevných zápaloch [28,29]. Typickými agonistami receptorov PPAR α sú fibráty a mastné kyseliny, miernymi aktivátormi sú nepriamo aj statíny. Vo vývoji však sú už aj ďalšie látky, ktoré aktivujú nielen receptory PPAR α , ale súčasne aj PPAR γ , tzv. „double senzitizer“ [30]. Jadrové receptory PPAR γ totiž ovplyvňujú napr. expresiu génov kódujúcich enzýmy, ktoré sprostredkujú metabolické účinky inzulínu a takisto génu pre adiponektín [4]. Vysokú afinitu na PPAR γ majú niektoré tiazolidindióny (glitazóny), predovšetkým pioglitazón [31].

Pioglitazón patrí súčasne medzi double senzitizer, ovplyvňujúce receptory PPAR α a PPAR γ [5]. Možno očakávať, že lieky ovplyvňujúce receptory PPAR α a PPAR γ budú mať stále významnejšiu rolu v liečbe chorých s inzulínovou rezistenciou a metabolickým syndrómom, pretože pôsobia súčasne ako antidiabetiká a hypolipidemiká [4, 32]. Vo vývoji sú aj tzv. „triple senzitizer“, ktoré ovplyvňujú všetky tri typy PPAR receptorov. Tieto lieky by mohli pôsobiť komplexne na väčšinu komponentov metabolického syndrómu vrátane obezity, proti rozvoju aterosklerózy a ďalším ochoreniam [33].

Literatúra

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645-650.
2. Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1245-1250.
3. Jump DB, Botolin D, Wang Y et al. Fatty Acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005; 135: 2503-2506.
4. Doška F. Thiazolidindiony mechanismus účinku, užití v praxi a perspektivy. *DMEV* 2003; 4: 194-199.
5. Svačina Š. Nové perspektivy ovlivnění jaderných receptorů PPAR. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 731-733.
6. Deng T, Shan S, Li ZB et al. New retinoid-like compound that activates peroxisome proliferator-activated receptors and lowers blood glucose in diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1192-1196.
7. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-925.
8. Blanquart C, Barbier O, Fruchart JC et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 267-273.
9. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. New concepts on the mechanism of action of fibrates and therapeutic perspectives in atherosclerosis. *Bull Acad Natl Med* 2001; 185: 63-74.
10. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Molecular mechanism of action of the fibrates. *J Soc Biol* 1999; 193: 67-75.
11. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC et al. Regulation of triglyceride metabolism by PPARs: fibrates and thiazolidinediones have distinct effects. *J Atheroscler Thromb* 1996; 3: 81-89.
12. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC et al. Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR. *Atherosclerosis* 1996; 124(Suppl): S29-S37.
13. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995; 96: 741-750.
14. von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 147-152.
15. Lee JY, Parks JS. ATP-binding cassette transporter and its role in HDL formation. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 19-25.
16. Wang N, Lan D, Chen W et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9774-9779.
17. Oram JF, Brinton EA, Bierman EL. Regulation of high density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts and human arterial smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1983; 72: 1611-1621.
18. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti H. Influence of the HDL receptor SR-B1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1732-1738.
19. Okamoto H, Iwamoto T, Kotake S et al. Inhibition of NF-kappaB signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 323-330.
20. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res* 1999; 85: 394-402.
21. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood* 2003; 101: 545-551.
22. Soška V. Dyslipidémie a metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49: 943-947.
23. Han SH, Quon MJ, Koh KK. Beneficial vascular and metabolic effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *Hypertension* 2005; 46: 1086-1092.
24. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49: 497-505.
25. Fruchart JC, Duriez P. HMG CoA reductase inhibitors and PPAR-alpha activators: are their effects on high-density lipoprotein cholesterol and their pleiotropic effects clinically relevant in prevention trials? *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 403-404.
26. Inoue I, Itoh F, Aoyagi S et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPARalpha/RXRalpha and decrease the transactivation of NFkappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 131-139.
27. Vidal H. PPAR receptors: recent data. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66: 1S5-1S9.
28. Denning GM, Stoll LL. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Potential Therapeutic Targets in Lung Disease? *Pediatr Pulmonol* 2005; 2: 145-149.
29. Brzozowski T, Konturek PC, Pajda R et al. Agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): a new compound with potent gastroprotective and ulcer healing properties. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 317-330.
30. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 193-205.
31. Halabi CM, Sigmund CD. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma and its Agonists in Hypertension and Atherosclerosis: Mechanisms and Clinical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 389-398.
32. Rybka J. Current and future aspects of oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Vnitř Lék* 2001; 47: 285-290.
33. Duval C, Chinetti G, Troffier F et al. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002; 8: 422-430.

MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Centrum pro diagnostiku
a léčbu dyslipidemií,
Oddělení klinického komplementu
FN u sv. Anny, Brno