

Jaderné receptory PPAR α

V. Soška

Centrum pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií, Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Souhrn: Mechanismus účinku hypolipidemik ze skupiny fibrátů je zprostředkován jadernými receptory PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Tyto receptory regulují činnost řady genů zasahujících jednak do metabolismu lipidů a lipoproteinů, jednak dalších působků např. zánětlivých mediátorů. Důsledkem aktivace receptorů PPAR α je např. snížení koncentrace triglyceridů, malých aterogenních LDL, zvýšení HDL cholesterolu, dále snížení aktivity zánětu a omezení protrombotického stavu. Tyto účinky se s výhodou uplatňují u osob s metabolickým syndromem.

Klíčová slova: jaderné receptory PPAR α – fibráty – statiny – metabolický syndrom

Nuclear receptors PPAR α

Summary: Mechanism of the 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 syndrom.

Key words: nuclear receptors PPAR α – fibrates – statins – metabolic syndrom

Úvod

V medicíně je používána řada léků, jejichž mechanismus účinku nebyl při jejich zavedení do klinické praxe znám. Mezi takové léky patří i fibráty, které mají široké spektrum účinků na krevní lipidy a které se používají k léčbě nemocných s dyslipidemií již několik desítek let. U druhé skupiny hypolipidemik – statinů – byl sice od počátku znám mechanismus, kterým snižují LDL cholesterol, ale jak je zprostředkován jejich účinek na ostatní frakce krevních lipidů (mírný vzestup HDL cholesterolu, mírný pokles triglyceridů) a jaký je mechanismus jejich pleiotropních účinků také dlouho známo nebylo. Navíc pleiotropní účinky statinů i fibrátů jsou podobné: obě hypolipidemika tlumí zánětlivou reakci v cévní stěně, tlumí aktivitu některých cytokinů, snižují trombogenitu a přispívají tak k úpravě endoteliální dysfunkce. Vliv fibrátů na krevní lipidy je velmi komplexní – zasahují

do metabolismu prakticky všech frakcí krevních lipoproteinů: snižují koncentraci triglyceridů a chylomikrů, zvyšují hladinu HDL cholesterolu a snižují celkový cholesterol, méně významné je snížení LDL cholesterolu. Snižují také tvorbu malých a vysocí aterogenních částic LDL₃.

Jaderné receptory PPAR – význam a klasifikace

Teprve po roce 1990 byly zjištěno, že v buněčném jádře existují specifické receptory, které regulují expresi některých genů a které mohou zprostředkovat celou řadu účinků endogenních působků (např. tyreoidálních a steroidních hormonů) i některých xenobiotik. Tyto receptory byly nazvány PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Název (receptory aktivované proliferátory peroxizomů) vznikl v počátcích jejich výzkum: jejich stimulatory totiž zvyšovaly také počet peroxizomů ve tkáňových kulturách myších hepatocytů,

na kterých byly testovány [1]. Existují tři hlavní typy těchto receptorů: PPAR α , PPAR γ a PPAR β/δ (receptory původně značené jako PPAR δ byly později označovány jako PPAR β , nyní se často značí jako PPAR β/δ).

Receptory PPAR α jsou lokalizovány především ve tkáních, které metabolizují mastné kyseliny (játra, svaly). Později bylo prokázáno, že jsou lokalizovány také v cévní stěně v buňkách hladké svaloviny, endoteliálních buňkách a makrofázích [2]. Aktivátory receptorů PPAR α jsou např. mastné kyseliny, ale také fibráty [3].

PPAR γ jsou hlavně v adipocytech, ale také v cévní stěně v buňkách hladké svaloviny, endoteliálních buňkách, buňkách kosterního svalstva a jater. Mají význam především v diabetologii: ovlivňují např. expresi genů, které jsou zodpovědné za syntézu enzymů zprostředkujících metabolické účinky inzulínu. Jejich aktivátory jsou např. některé thiazolidindiony (glitazony). Podrobněji např. [4].

PPAR β/δ nejsou tkáňově specifické. Ovlivňují celou řadu procesů, např. proces apoptózy, proliferace a diferenciace kožních keratinocytů, ale moduluji také rozvoj aterosklerózy a mají vztah k některým nádorovým onemocněním. Podrobněji se zabývá problematikou PPAR β/δ např. [5].

Jaderné receptory

PPAR α – mechanismus účinku

PPAR α je vlastně transkripční faktor, lokalizovaný v buněčném jádře. Jde o bílkovinu která má 3 hlavní domény:

- doménu vázající ligandy (zde se váží např. mastné kyseliny nebo fibráty)
- doménu zodpovědnou za tvorbu dimeru
- doménu vázající se na DNA.

Mechanismus účinku PPAR α je dvoustupňový: po vazbě ligandy (např. fibrátu) dochází v prvním kroku k aktivaci PPAR α . Ve druhém kroku se váže aktivovaný PPAR α na další transkripční faktor, retinoid-X-receptorem (RXR) [6], se kterým vytváří tzv. heterodimer [7]. Takto vzniklý heterodimer se pak váže na cílové geny, které mají příslušnou specifickou sekvenci nukleotidů. Tuto sekvenci rozpoznává doména PPAR vázající DNA [8]. Vazbou heterodimeru na příslušnou sekvenci DNA je v DNA spuštěn transkripční proces, který má za následek aktivaci či potlačení činnosti příslušných genů. Dochází tak k aktivaci či potlačení syntézy bílkovin, které zprostředkují výsledný efekt ligandy (např. fibrátu). Cílových genů pro PPAR α je v játrech pravděpodobně více než 80.

PPAR α a fibráty

Po aktivaci PPAR α fibráty je ovlivněna aktivita mnoha genů zasahujících do metabolismu lipidů a lipoproteinů [9,10]. Jsou to např. geny pro:

- lipoproteinovou lipázu
- apolipoprotein A I
- apolipoprotein A II
- apolipoprotein C III

- transportér cholesterolu ABCA-I
- receptor SR-BI.

Z dalších genů, jejichž činnost je takto modifikována, jsou to například:

- gen pro transkripční faktor NF κ B
- gen pro endotelin-1
- gen pro fibrinogen.

Výsledkem interakce mezi geny a PPAR α receptory je řada metabolických efektů, které známe jako účinek fibrátů. K nejvýznamnějším z nich patří následující:

1. *Útlum syntézy apolipoproteinu C III*, klesá jeho obsah v lipoproteinech o velmi nízké hustotě [11]. Apo C III je inhibitorem lipoproteinové lipázy, která je zodpovědná za odbourávání lipoproteinů bohatých triglyceridy. Při nedostatku inhibitoru se aktivita lipoproteinové lipázy zvyšuje, urychluje se proces degradace lipoproteinů bohatých na triglyceridy a koncentrace triglyceridů klesá.
2. *Je zvýšena syntéza lipoproteinové lipázy*, která je lokalizována v krevních kapilárách především svalové a tukové tkáně [12]. Její zvýšená aktivita má za následek zrychlené odbourávání lipoproteinových částic bohatých triglyceridy (VLDL) v krvi. Výsledkem je především pokles koncentrace triglyceridů v krvi. Oba tyto výše uvedené pochody vedou také ke snížení koncentrace malých LDL₃: jsou syntetizovány menší částice VLDL chudší na apolipoprotein C III a triglyceridy, a ty jsou v krevním oběhu katabolizovány na větší a méně aterogenní LDL₁ a LDL₂.
3. *Zvýšení syntézy apolipoproteinů A I a A II* [13]. Apolipoprotein A I je základem tzv. nascentní částice HDL, která na sebe v krvi váže volný cholesterol z periferních tkání a zahajuje proces reverzního (zpětného) transportu cholesterolu [14]. Zvýšená syntéza apo A I vede ke zvýšení počtu částic HDL a k zintenzivnění reverzního transportu cho-

lesterolu. To se projeví při laboratorním vyšetření jako zvýšení HDL cholesterolu (cholesterolu, neseného v částicích o vysoké hustotě z periferie do jater).

4. *Aktivace genu pro transportér ABCA1* vede ke zvýšení syntézy tohoto transportéru. Transportér ABCA1 je specifická bílkovina, která zprostředkuje přenos cholesterolu z nitra buněk periferních tkání přes buněčnou membránu a jeho navázání na částice, nesoucí apolipoprotein A I (částice HDL) [15]. Zvýšená syntéza ABCA1 zintenzivní proces reverzního transportu cholesterolu, který brání rozvoji aterosklerózy [16].
5. *Aktivace genu pro receptor SR-B I* vede ke zvýšení jeho syntézy. Receptor SR-B I je lokalizován na povrchu především jaterních buněk, ale byl prokázán i na povrchu buněk dalších tkání (např. tkání ve kterých probíhá steroidogeneze, makrofázích, endoteliálních buňkách a myocytech) [17]. Na povrchu hepatocytů váže SR-BI částice HDL, které nesou cholesterol odebraný z periferních tkání [18]. Cholesterol, který se touto cestou dostává do jater, podléhá v játrech přeměně na žlučové kyseliny a je eliminován do střeva.

Výsledkem výše uvedených procesů jsou známé změny v krevních lipidech po podání fibrátů: pokles celkového cholesterolu o 15–25 %, LDL cholesterolu o 5–15 %, triglyceridů o 25–50 % a vzestup HDL cholesterolu o 10–20 %. Kvantita těchto změn u jednotlivých pacientů je individuální a závisí, stejně jako u ostatních hypolipidemik, také na typu dyslipoproteinemie, na současném dodržování diety a na použité dávce léku.

Aktivací jaderných receptorů PPAR α ale dochází k ovlivnění i dalších genů, které nezasahují do metabolismu lipidů: genu pro transkripční faktor NF κ B, genu pro endotelin-1, fibrinogen- β a pro inhibitor trombi-

nu [19,20]. Snížení syntézy fibrinogenu klesá jeho koncentrace v krvi a snižuje se koagulační pohotovost. Komplexnější je vliv genu pro transkripční faktor NF κ B.

NF κ B je transkripční faktor, který je zodpovědný za syntézu prozánětlivých působků, např. interleukinů IL-1 a IL-6, dále TNF α a adhezních molekul ICAM, VCAM. Aktivací PPAR α dochází ke dvěma efektům:

- k potlačení syntézy faktoru NF κ B
- ke zvýšení syntézy inhibitoru faktoru NF κ B.

Výsledkem těchto dějů je snížená aktivita faktoru NF κ B, která se laboratorně projevuje poklesem koncentrace interleukinů IL-1, IL-6 a C-reaktivního proteinu (CRP) [21]. Pokles CRP je snadno měřitelným efektem těchto dějů. Z hlediska patofyziologického je výsledkem potlačení zánětlivé reakce v cévní stěně, což přispívá ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Je také příznivě ovlivněna endoteliální dysfunkce, která bývá prvním krokem v rozvoji aterosklerotického ložiska.

PPAR α a metabolický syndrom

Všechny výše uvedené účinky fibrátů se velmi dobře uplatní především u nemocných s metabolickým syndromem. U těchto nemocných nalézáme pravidelně tzv. „lipidovou triádu“, která je charakterizována zvýšenou hladinou triglyceridů, nízkou koncentrací HDL cholesterolu a zvýšenou tvorbou malých aterogenních LDL₃ [22]. Součástí metabolického syndromu je přítomnost protrombotických a prozánětlivých dějů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě těchto pacientů. Aktivací jaderných receptorů PPAR α lze příznivě ovlivnit nejen dyslipidemii (zvýšuje se HDL cholesterol, snižují se triglyceridy, klesá tvorba malých LDL₃), ale i utlumit protrombotický a prozánětlivý stav [23,24].

PPAR α a statiny

Statiny (kromě toho, že v játrech snižují syntézu cholesterolu) mají ně-

které účinky podobné jako fibráty: zvyšují HDL cholesterol a snižují triglyceridy (i když méně než fibráty) a tlumí zánětlivou reakci v cévní stěně. I tyto účinky jsou zřejmě zprostředkovány přes jaderné receptory PPAR α [25]. Statiny sice nemohou receptory PPAR α přímo aktivovat (nejdou jejich ligandem), mohou je ale ovlivnit nepřímo – i když slaběji, než při jejich přímé aktivaci fibráty. Statiny snižují syntézu cholesterolu omezením aktivity enzymu HMG-CoA reduktázy. Tím se ale snižuje i tvorba dalších meziproductů při tvorbě cholesterolu, např. mevalonátu. Mevalonát je zdrojem pro tvorbu řady dalších působků, např. geranylgeranylpyrofosfátu a geranylovaných proteinů. Ty se podílejí na fosforylaci PPAR α , která snižuje jejich citlivost na endogenní působky. Při snížené hladině geranylovaných proteinů se snižuje fosforylace receptorů PPAR α , které se tak stávají citlivější na aktivaci endogenními působky, např. mastnými kyselinami. Výsledkem je tedy mírně zvýšená aktivita receptorů PPAR α po podání statinů [26]. Laboratorně měřitelným výsledkem těchto dějů je vzestup HDL cholesterolu a pokles triglyceridů po podání statinů a také některé pleiotropní účinky statinů (útlum zánětlivé reakce v cévní stěně s poklesem CRP).

Závěr

Jaderné receptory PPAR (především PPAR α , ale i PPAR γ a PPAR β/δ) zprostředkují celou řadu účinků, které příznivě ovlivňují dyslipidemii, prokoagulační a prozánětlivý stav u osob s metabolickým syndromem [27]. Nověji se ukazuje, že mohou hrát významnou roli i v léčbě zánětlivých onemocnění v jiných lokalizacích, např. v plicích či střevních zánětech [28,29]. Typickými agonisty receptorů PPAR α jsou fibráty a mastné kyseliny, mírnými aktivátory jsou nepřímo i statiny. Ve vývoji jsou již ale i další látky, které aktivují nejen re-

ceptory PPAR α , ale současně i PPAR γ , tzv. „double senzitizer“ [30]. Jaderné receptory PPAR γ totiž ovlivňují např. expresi genů kódujících enzymy, které zprostředkují metabolické účinky inzulínu a také genu pro adiponektin [4]. Vysokou afinitu k PPAR γ mají některé tiazolidindiony (glitazony), především pioglitazon [31]. Pioglitazon patří současně mezi double senzitizer, ovlivňující receptory PPAR α a PPAR γ [5]. Lze očekávat, že léky ovlivňující současně receptory PPAR α a PPAR γ budou mít stále významnější roli v léčbě nemocných s inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem, protože působí současně jako antidiabetika a hypolipidemika [4,32]. Ve vývoji jsou i tzv. „triple senzitizer“, které ovlivňují všechny tři typy PPAR receptorů. Tyto léky by mohly působit komplexně na většinu komponent metabolického syndromu včetně obezity, proti rozvoji aterosklerózy a dalším onemocněním [33].

Literatura

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-BI 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 p50-NFkappa 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, Pajdo R et al. Agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma): 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, Trottein F et al. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002; 8: 422–430.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
www.fnusa.cz
 e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 15. 11. 2005
 Přijato po recenzi: 12. 2. 2006