

## Ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων: Ο ρόλος τους στην παθογένεση μεταβολικών παθήσεων και στη δράση των θειαζολινεδιονών

Φ. Χαρσούλης

### Περίληψη

Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (Peroxisome proliferator activated receptors PPARs) ανακαλύφθηκαν το 1990 γεγονός που επέτρεψε την κατανόηση του μηχανισμού πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωμάτων. Ο πολλαπλασιασμός αυτός επισυμβαίνει στα τρωκτικά ως απάντηση στα φαρμακολογικά και διαιτητικά ερεθίσματα. Ο ρόλος των υποδοχέων αυτών στον άνθρωπο είναι ευρύτερος και υπεισέρχεται σε μηχανισμούς που δεν έχουν σχέση με τα υπεροξυσώματα. Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς οι οποίοι ανήκουν στην πυρηνική υπεροικογένεια υποδοχέων οι οποίοι λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες και υποδιαιρούνται σε τρεις ομάδες α, β και γ ισομορφές. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται από διάφορες ουσίες (προσδέματα) ενδογενείς και εξωγενείς και πριν από τη δέσμευσή τους στο DNA σχηματίζουν ετεροδιμερή συμπλέγματα με τους υποδοχείς του 9 *cis*-ρετινοϊκού οξέος. Στη συνέχεια δεσμεύονται σε ειδικές περιοχές του γονιδιώματος. Τα προσδέματα είναι φυσικές ουσίες, όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μερικά παράγωγα των λιπαρών οξέων, όπως οι λευκοτριένες και οι προσταγλανδίνες και συνθετικές όπως οι φιμπράτες, ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι θειαζολιδινεδιόνες - γλιταζόνες. Οι PPARα και PPARγ δρουν σε πολλά σημεία του ενδιάμεσου μεταβολισμού, ιδιαίτερα δε ο PPARγ είναι ο κύριος ρυθμιστής της διαφοροποίησης του λιποκυττάρου. Μία μετάλλαξη, Προλίνη 115 Γλουταμίνη, του PPARγ επιταχύνει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και είναι αίτιο παχυσαρκίας σε μικρό ποσοστό παχυσάρκων. Η δέσμευση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στον PPARγ προκαλεί ελάττωση των κυτοκινών από τα μονοκύτταρα, και είναι ένας πρόσθετος μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Η τρογλιταζόνη είναι το πρώτο φάρμακο της ομάδας των γλιταζονών, που δεσμεύεται με τον PPARγ και μιμείται ή ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα καθώς και την πρόσληψη και κατανάλωση γλυκόζης από τους μυς.

Τα υπεροξυσώματα (peroxisomes) είναι υποκυτταρικά οργανίδια τα οποία ευρίσκονται στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, και περιέχουν ένζυμα, όπως η καταλάση και ουρική οξειδάση καθώς και ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων<sup>1-3</sup>. Κύρια λειτουργία των υπεροξυσωμάτων είναι η αποδόμηση του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που δημιουργείται από διάφορες εξωμιτοχονδριακές οξειδώσεις και επιτελείται με τη δράση οξειδασών και της καταλάσης RH+ O<sub>2</sub>

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,  
Θεσσαλονίκη

→ R+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → R+H<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>. Μία άλλη εξίσου σημαντική λειτουργία είναι η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων, η οποία αποτελεί βασική μεταβολική οδό για την παροχή ενέργειας στα κύτταρα. Με τη β-οξειδωση αποκόπτονται από τα λιπαρά οξέα διαδοχικές ακετυλ-ομάδες και το παραγόμενο ακετυλ-CoA χρησιμοποιείται στον κύκλο του Krebs. Ανάλογη λειτουργία επιτελείται και στα μιτοχόνδρια. Υπάρχουν αρκετές διαφορές στα ενζυμικά συστήματα των υπεροξυσωμάτων και των μιτοχονδρίων που παίρνουν μέρος στη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων. Στα υπεροξυσώματα, η β-οξειδωση είναι επαγόμενη, ενώ η μιτοχονδιακή β-οξειδωση είναι ιδιοστατική, δηλαδή γίνεται συνεχώς και δεν απαιτείται επαγωγή της. Τα υπεροξυσώματα καταβολίζουν μονοακόρεστα ανώτερα λιπαρά οξέα με πολύ μακριές αλειφατικές αλυσίδες (16:1, 18:1, 22:1), ενώ στα μιτοχόνδρια καταβολίζονται τόσο τα κατώτερα όσο και τα ανώτερα λιπαρά οξέα. Στα υπεροξυσώματα, τα λιπαρά οξέα με αλυσίδες μέχρι και 22 άτομα άνθρακος οξειδώνονται γρήγορα, χάνοντας 2 άτομα άνθρακος μέχρις ότου φθάσουν σε μήκος τα 10-12 άτομα. Αυτά τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται στα μιτοχόνδρια για παραπέρα οξείδωση ή συμμετέχουν στη βιοσύνθεση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης.

Στα υπεροξυσώματα υπάρχει το ένζυμο συνθετάση ακετυλο-CoA, η οποία δρα στα λιπαρά οξέα με πολύ μακριές ή αλειφατικές αλυσίδες, ενώ το ένζυμο αυτό απουσιάζει από τα μιτοχόνδρια. Εκτός από αυτές τις δύο κύριες λειτουργίες των υπεροξυσωμάτων έχουν περιγραφεί και άλλες όπως η βιοσύνθεση και η αποδόμηση της χοληστερόλης (σχηματισμός χολικών οξέων), η βιοσύνθεση των αιθερολιπιδίων και μεταβολικές μετατροπές των πολυαμινών, του οξαλικού οξέος κ.ά. η περιγραφή των οποίων εκφεύγει των ορίων του παρόντος.

Ο πολλαπλασιασμός των υπεροξυσωμάτων ο οποίος μπορεί να επιτευχθεί στα τρωκτικά, αλλά όχι στον άνθρωπο, αντιστοιχεί σε αύξηση της πυκνότητας και της δραστηριότητας των ενζύμων της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Η δραστηριότητα αυτή επάγεται από διάφορα ερεθίσματα όπως η έκθεση στο ψύχος, η δίαιτα με λιπαρά, οι θυρεοειδικές ορμόνες αλλά και από μεγάλη ποικιλία παραγόντων που συλλογικά καλούνται πολλαπλασιαστές των υπεροξυσωμάτων, στους οποίους περιλαμβάνονται διάφορα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Το 1990 οι Issemann και Green ανακοίνωσαν ότι οι πολλαπλασιαστές υπεροξυσωμάτων μπορούν να ενεργοποιήσουν ειδικούς υποδοχείς της υπε-

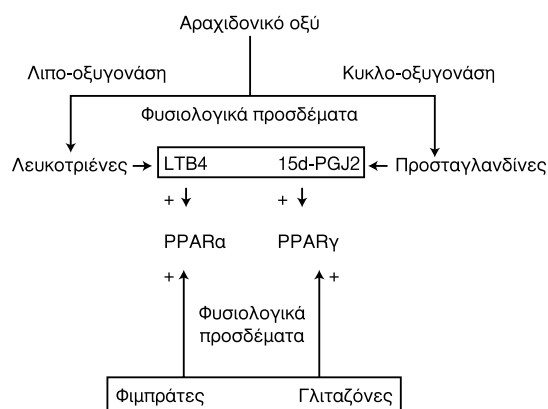
οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών στα τρωκτικά. Οι υποδοχείς αυτοί ονομάστηκαν Ενεργοποιημένοι Υποδοχείς των Πολλαπλασιαστών των Υπεροξυσωμάτων (Peroxisome Proliferator-Activator Receptors, PPARs).

Οι πυρηνικοί αυτοί υποδοχείς έλαβαν το όνομά τους διότι τα πρώτα γονίδια τα οποία βρέθηκαν ότι ενεργοποιούν ήταν αυτά τα οποία κωδικοποιούν τα ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων στα υπεροξυσώματα, όπως της οξειδάσης του ακυλο-CoA, της ενούλο-CoA υδρατάσης / δεϋδρογενάσης και κετολοακυλο CoA θειολάσης. Αντίθετα το γονίδιο της καταλάσης δεν ρυθμίζεται από αυτούς τους υποδοχείς.

Στη δεκαετία που διέρρηξε φάνηκε ότι οι πυρηνικοί αυτοί υποδοχείς κωδικοποιούν ένα μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών και παίζουν κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, πολύ μεγαλύτερο από ότι υπονοεί η ονομασία τους, η οποία διατηρήθηκε για ιστορικούς λόγους, καθόσον με τη σημερινή γνώση των πραγμάτων η λειτουργία των PPARs ευρίσκεται μακριά από τη βιοχημεία και τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων.

### Δομή – Λειτουργία των PPARs (Εικ. 1)

Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (PPARs) είναι πυρηνικοί υποδοχείς που ανήκουν στην υπεροικογένεια των στεροειδών ορμονών, των θυρεοειδικών, του ρετινοϊκού οξέος, της βιταμίνης D και της εκδυσόνης (ορμόνης της *Drosophila*, η οποία ελέγχει τη δράση των γονιδίων στα πολυταινιακά χρωμοσώματα, ανάλογα με τη φάση αναπτύξεως του οργανισμού)<sup>4</sup>. Υποδιαιρούνται σε τρεις ομάδες τις α,β (nuclear Receptors-1 ή δ) και γ (γ1, γ2 και γ3).



Εικ. 1. Φυσικά και φαρμακολογικά προσδέματα των PPARs.

Ο PPAR $\alpha$  αποτελείται από 468 αμονοξέα, ο PPAR  $\beta/\delta$  από 441 και ο PPAR $\gamma$  από 479. Οι υποδοχείς έχουν 5-6 δομικά τμήματα (A-F) σε τέσσερις λειτουργικές περιοχές (domains), A/B, C, D και E/F. Η περιοχή C συνδέεται με το ενδογενές ή εξωγενές πρόσδεμα και παίζει κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή του ορμονικού σήματος σε μεταγραφική διαδικασία. Η περιοχή του μορίου του υποδοχέα που συνδέεται με το DNA του πυρήνα είναι το πιο καλά διατηρημένο μεταξύ των πυρηνικών υποδοχέων και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα του 9-cis-ρετινοϊκού οξέος (Retinoic X Receptor, RXR). Στην πράξη οι PPARs δεν δεσμεύονται ούτε ως ομοδιμερή ούτε ως μονομερή αλλά εξαρτώνται αποκλειστικά από τον RXR ως σύττροφο κατά τη δέσμευσή τους με το DNA και το σύμπλεγμα φέρεται ως PPAR: RXR. Όπως συμβαίνει με όλους τους πυρηνικούς υποδοχείς υπάρχουν ειδικές περιοχές του DNA οι οποίες δεσμεύουν το σύμπλεγμα PPAR: RXR (PPAR response elements, PPREs).

Οι ουσίες οι οποίες θα συνδεθούν με τους υποδοχείς PPARs και θα ενεργοποιήσουν ένα γονίδιο είναι ενδογενείς και εξωγενείς (Πίν. 1). Στις ενδογενείς υπάγονται τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία δεσμεύονται με τους τρεις τύπους των PPARs, εξ αυτών δε ο PPAR $\alpha$  παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγγένεια σε συγκεντρώσεις με τις οποίες κυκλοφορούν στο αίμα<sup>5</sup>. Σε αντίθεση με τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, τα κεκορεσμένα δεσμεύονται ελάχιστα με τους PPARs. Το φυτανικό οξύ, που προέρχεται από τις τροφές, δεσμεύεται εκλεκτικά με τον PPAR $\alpha$ . Η ανακάλυψη ότι ορισμένα λιπαρά οξέα μπορούν να δράσουν ως ορμόνες και να ελέγξουν τη δραστηριότητα μεταγραφικών παραγόντων έδειξε για πρώτη φορά ότι τα λιπαρά οξέα δεν είναι απλώς μόρια που παρέχουν παθητικώς ενέργεια αλλά είναι επίσης ουσίες με ρυθμι-

στικό μεταβολικό ρόλο.

Τα εικοσανοειδή είναι μία κατηγορία λιπαρών οξέων που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ, είτε μέσω της λιποξυγονάσης και σχηματισμού λευκοτριενών και υδροξυεικοσατετρανοϊκού οξέος (HETE), είτε μέσω της κυκλοξυγονάσης με παραγωγή προσταγλανδινών. Μερικά από αυτά τα εικοσανοειδή είναι ενεργοποιητές των PPARs και μερικά δεσμεύονται με αυτούς, αν και η *in vitro* εργαστηριακή απόδειξη δέσμευσης μιας εξ αυτών των ουσιών δεν σημαίνει υποχρεωτικά ότι η ουσία αυτή δεσμεύεται *in vivo*, στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις.

Τα συνθετικά παράγωγα που συνδέονται με τους PPARs είναι ορισμένοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, όπως οι φιμπράτες, εκ των οποίων η κλοφιμπράτη και ένα παράγωγο το Wy-14643 (πιρινιξικό οξύ) δεσμεύονται εκλεκτικά με τον PPAR $\alpha$ . Οι θειαζολινεδιόνες (γλιταζόνες-τρογλιταζόνη, πιογλιταζόνη, ρεσιγλιταζόνη) είναι μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, το μόριο των οποίων ομοιάζει με τις φιμπράτες, που δεσμεύονται εκλεκτικά με τον PPAR $\gamma$ . Η λειτουργική αυτή σχέση μιας ουσίας που παίζει ρυθμιστικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων με ένα αντιδιαβητικό φάρμακο, έχει αξία τόσο για τη φαρμακολογική χρήση αυτών των ουσιών όσο και για το ότι αποτελεί έναν κρίκο μεταξύ του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Ο δεσμός αυτός ενισχύεται περαιτέρω από την ανακάλυψη μιας καινούργιας σειράς αντιυπεργλυκαιμικών και αντιυπερλιπιδαιμικών παραγόντων οι οποίοι είναι αγωνιστές του PPAR $\gamma$ <sup>6</sup>.

Άλλα συνθετικά παράγωγα τα οποία δεσμεύονται με τους PPARs είναι τα ανάλογα του αραχιδονικού οξέος και μερικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων μεμβράνης των λευκοτριενών. Η λευκοτριένη B4 (LTB4) δεσμεύεται με τον

**Πίνακας 1.** Φυσικά και συνθετικά προσδέματα των PPARs

Προσδέματα	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$
Φυσικά		
Φυσιολογικά	Λευκοτριένη B4 (LTB4) 8S-HETE Ακόρεστα λιπαρά οξέα	Προσταγλανδίνη (15d-PGJ2) Ακόρεστα λιπαρά οξέα 9-HODE, 13-HODE
Παθοφυσιολογικά		
Συνθετικά		
Ιατρική χρήση	Φιμπράτες Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ινδομεθακίνη, μπουπροφένη, κ.ά.)	Γλιταζόνες Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
Πειραματικά (διάφορα σκευάσματα)		

PPARα υποδοχέα και η προσταγλανδίνη 15-δεοξυ D12, 14-PGJ2 (15d-PGJ2, φυσικό πρόσδεμα) με τον PPARγ.

**PPAR και γονιδιακή έκφραση**

Η περιγραφή των μοριακών μηχανισμών με τους οποίους ο υποδοχέας PPAR επιφέρει γονιδιακή έκφραση εκφεύγει των ορίων του παρόντος και ο αναγνώστης παραπέμπεται σε ειδικές ανασκοπήσεις<sup>4</sup>. Σε γενικές γραμμές περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση με μία πρωτεΐνη θερμοπληξίας, αλλαγές της φωσφορυλίωσης των PPARs οι οποίες προκαλούνται από τη δράση αυξητικών παραγόντων ή της ινσουλίνης και την αλληλεπίδραση με φυσιολογικές ή φαρμακολογικές ουσίες που διεγείρουν τους PPARs. Η δέσμευση με το DNA προϋποθέτει δέσμευση με τον υποδοχέα RXR (9 cis ρετινοϊκό οξύ) και το σχηματισμό ετεροδιμερούς, που θα δράσει στην ειδική περιοχή του γονιδιώματος που απαντά στους συγκεκριμένους υποδοχείς, στο γονίδιο στόχος. Η περιοχή αυτή είναι αποκλειστική για το ετεροδιμερές PPAR: RXR και διαφέρει από την ανάλογη περιοχή των υποδοχέων των οιστρογόνων της βιταμίνης D και των θυρεοειδικών ορμονών.

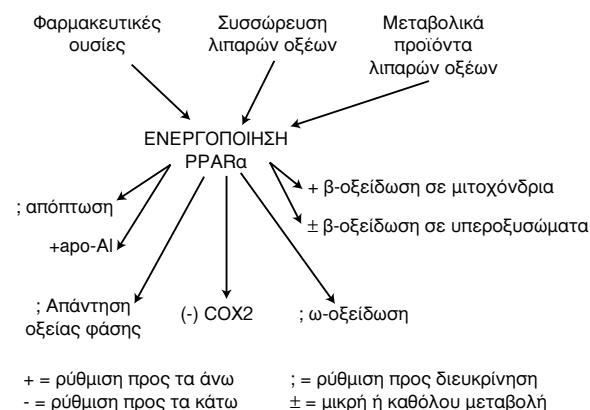
**Κυτταρικές επιδράσεις του PPARα στον άνθρωπο (Εικ. 2, Πίν. 2)**

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα PPARα είτε από συσσώρευση λιπαρών οξέων ή παραγώγων τους είτε φαρμακευτικών ουσιών επάγει ισχυρώς τα ένζυμα της β-οξειδωσης στα υπεροξυσώματα, στα τρωκτικά και λιγότερο στα μιτοχόνδρια. Αντί-

θετα στον άνθρωπο η αντίστοιχη β-οξείδωση στα υπεροξυσώματα είναι πολύ μικρή παρά το γεγονός ότι το γονίδιο το οποίο προκαλεί την έναρξη της διαδικασίας οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα υπεροξυσώματα περιέχει την ειδική περιοχή απάντησης στον προαγωγό του<sup>7</sup>.

Το γονίδιο της από -AI (APO-AI) περιέχει την απαραίτητη ειδική περιοχή απάντησης στον PPARα με αποτέλεσμα η ενεργοποίησή του από τον PPARα να προκαλεί ρύθμιση προς τα επάνω και αύξηση της σύνθεσης της κυκλοφορούσης HDL. Ο μοριακός αυτός μηχανισμός ερμηνεύει την αύξηση της HDL από τα φάρμακα της ομάδας των φιμπρατών<sup>8</sup>.

Ο υποδοχέας PPARα ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω της μεταβολικής οδού της κυκλοοξυγονάσης και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει την φλεγμονώδη εξεργασία στα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>5</sup>.



Εικ. 2. Κυτταρικές λειτουργίες PPARα.

Πίνακας 2. Ιστοική κατανομή και βιολογική λειτουργία PPARs

	PPARα	PPARβ/δ	PPARγ
Κατανομή	Υψηλή έκφραση εις: - ηπατοκύτταρα - εντεροκύτταρα - εγγύς σωληνάρια νεφρού	Γενικευμένη	γ1-γενικευμένη γ2-λιπώδης ιστός - μακροφάγα
Ιδιότητες	- Υπερλιπιδαιμικές - υποχοληστερολαιμία (διέγερση apoAI, apoAII αύξηση HDL) - υποτριγλυκεριδαιμία - αντιφλεγμονώδης/αντιοξειδωτική  - φλεγμονώδης/οξειδωτική - προ και αντι αποπρωτικές	Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών	- Αντι-φλεγμονώδεις/- οξειδωτικές - αναστολή παραγωγής κυτοκινών - διαφοροποίηση κυττάρων  -υπολιπιδαιμικές ιδιότητες - αναστολή πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών ινών - αντι-μιτωτικές και προ-αποπρωτικές

Η έκφραση της κυκλοοξυγονάσης -1 (COX-1) στους περισσότερους τύπους κυττάρων είναι ιδιοστατική, δηλαδή γίνεται συνεχώς και δεν απαιτείται επαγωγή της. Αντίθετα η κυκλοοξυγονάση-2 επάγεται ταχέως από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες της φλεγμονώδους εξεργασίας. Η ενεργοποίηση του PPARα ρυθμίζει αρνητικά τη δραστηριότητα της COX-2, χωρίς να επηρεάζει την COX-1.

### Κυτταρικές επιδράσεις του PPARγ

(Εικ. 3, Πίν.2)

Η ενεργοποίηση του PPARγ προάγει τη διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων, των ινοβλαστών, των μυοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού και του παχέος εντέρου. Η κύρια δράση τους όμως αφορά τα λιποκύτταρα και τα μονοκύτταρα /μακροφάγα. Ο PPARγ έχει χαρακτηριστεί ως ο “κύριος ρυθμιστής” της διαφοροποίησης, διότι ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα έκφρασης στο λιπώδη ιστό και μάλιστα στα διαφοροποιημένα κύτταρα. Διάφορες ουσίες που ενεργοποιούν τους υποδοχείς προάγουν τη μετατροπή των προλιποκυττάρων σε λιποκύτταρα<sup>9</sup>.

Η λιπογένεση ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν σε κάποια φάση με τον PPARγ. Οι μεταγραφικοί παράγοντες της οικογένειας των ενισχυτικών δεσμευτικών πρωτεϊνών (C/EBP, Enhancer Binding Proteins) ενέχονται στο πρόγραμμα διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Οι τρεις ισότοποι α, β και δ αλληλεπιδρούν με τον PPARγ, και επάγουν τη δράση του. Οι πρωτεΐνες που φέρονται ως SREBPs (Sterol Regulatory Element Binding Proteins)-1α και 1c, λειτουργούν βοηθητικά για τη λιπογένεση. Οι αυξητικοί παράγοντες και η ινσουλίνη επίσης ρυθμίζουν τη λιπογένεση. Ο παράγοντας αύξησης των αιμοπεταλίων, ο επιδερμικός παράγοντας αύξησης και ο

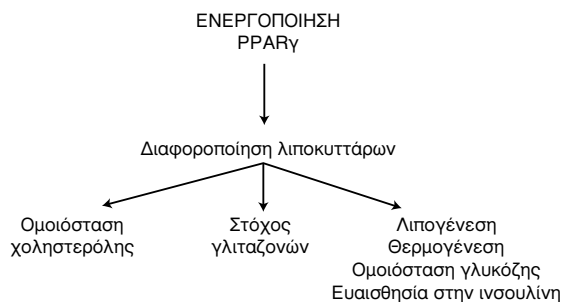
αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, αναστέλλουν τη μετατροπή του λιποκυττάρου, αναστέλλοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα του PPARγ. Αντίθετα, η ινσουλίνη και οι αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης επάγουν τη διαφοροποίηση του λιποκυττάρου και ενισχύουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του PPARγ μέσω ενός μηχανισμού που δεν διευκρινίσθηκε πλήρως. Η φωσφορυλίωση του υποδοχέως PPARγ όμως είναι ένα φαινόμενο πιο πολύπλοκο, από ότι εκ πρώτης όψεως φαίνεται, καθώς μπορεί να επιφέρει ενεργοποίηση ή αναστολή του σήματος του PPARγ, ανάλογα με τη φύση του ερεθίσματος, ινσουλίνης ή αυξητικού παράγοντα αντίστοιχα<sup>4</sup>.

Ο υποδοχέας PPARγ κωδικοποιεί ένζυμο τα οποία ενέχονται στην απελευθέρωση των λιπαρών οξέων, όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και θέτει σε ενέργεια την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τα τριγλυκερίδια που είναι συνδεδεμένα με λιποπρωτεΐνες στον εξωκυττάριο χώρο<sup>10</sup>. Επίσης η ενσωμάτωση των λιπαρών οξέων με μακριές αλειφατικές αλυσίδες στα λιποκύτταρα διευκολύνεται από πρωτεΐνες μεταφοράς, που φέρονται με τα αρχικά FAT και FATP τρανσλοκάση των λιπαρών οξέων (Fatty Acid Translocase, FAT), και πρωτεΐνη μεταφοράς των λιπαρών οξέων (Fatty Acid Transporter Protein, FATP) και οι οποίες ρυθμίζονται προς τα επάνω από τους PPARγ και α.

Τέλος οι Wu και συν<sup>11</sup> έδειξαν ότι η έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης, GLUT4, που εξαρτάται από την ινσουλίνη, ρυθμίζεται προς τα επάνω από το PPARγ και την τρογλιταζόνη.

Οι επιδράσεις αυτές του PPARγ στο λιπώδη ιστό προτείνονται ως ο κύριος μηχανισμός με τον οποίον η τρογλιταζόνη βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σύνδρομο αντίστασης.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από κακή κυτταρική χρησιμοποίηση της γλυκόζης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, παρά τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα. Η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία συνοδεύονται πάντοτε από αυτό το σύνδρομο. Στους ασθενείς αυτούς οι τρογλιταζόνες ασκούν υπολιπιδαιμική και υπογλυκαιμική δράση. Ο μηχανισμός που προτείνεται για την ερμηνεία είναι ότι η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων και κάθαρση τριγλυκεριδίων από το λιπώδη ιστό, εκπρέπει τα λιπαρά οξέα από τους μύς στο λιπώδη ιστό και έτσι ανακουφίζει την κακή χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα, η οποία οφείλεται



Εικ. 3. Κυτταρικές λειτουργίες PPARγ.

στα λιπαρά οξέα<sup>12</sup>.

Ο ρόλος του PPAR $\gamma$  στη διαφοροποίηση του λιποκυττάρου είναι σημαντικός λόγω της παρακρινούς λειτουργίας του λιπώδους ιστού, όπως φαίνεται από την έκκριση του ογκονεκρωτικού παράγοντα  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ . Η παραγωγή του TNF $\alpha$  από το ανοσιακό σύστημα ως απάντηση σε νεοπλασία ή σε φλεγμονή προκαλεί σημαντική ελάττωση του λιπώδους ιστού και της μυϊκής μάζας που καταλήγει σε καχεξία. Η έκκριση του TNF $\alpha$  από τα λιποκύτταρα προκαλεί λιπόλυση και αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ η ελαττωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης ελαττώνει την πρόσληψη των λιπαρών οξέων και κατά συνέπεια τη λιπογένεση. Συγχρόνως αυξάνει η γλυκαιμία η οποία προκαλείται από την προς τα κάτω ρύθμιση του μεταφορέα της γλυκόζης, GLUT4<sup>13</sup>. Ο TNF $\alpha$  επίσης ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο<sup>14</sup>. Ο TNF $\alpha$  και ο PPAR $\gamma$  ανταγωνίζονται σε διάφορα σημεία. Καταρχήν ο TNF $\alpha$  αναστέλλει τη διαφοροποίηση του λιποκυττάρου και η δράση αυτή επιτελείται μέσω καταστολής έκφρασης του PPAR $\gamma$ . Αντιθέτως ουσίες που ενεργοποιούν τον PPAR $\gamma$  ελαττώνουν μερικώς τη λιπόλυση που προκαλείται από τον TNF $\alpha$ .

Η λεπτίνη είναι πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και λειτουργεί ως δείκτης του μεγέθους των αποθηκών ενέργειας του λιπώδους ιστού<sup>15</sup>. Η λεπτίνη δρα στα κύτταρα των πυρήνων του υποθαλάμου δια μέσω των οποίων επιτυγχάνει ρύθμιση προς τα κάτω της πρόσληψης τροφής και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας. Υποδοχείς λεπτίνης περιγράφονται σε λιποκύτταρα, παγκρεατικά και μυϊκά κύτταρα. Στα λιποκύτταρα η λεπτίνη διεγείρει τη λιπόλυση και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, ενώ στα  $\beta$ -κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, η λεπτίνη ελαττώνει την έκκριση και την έκκριση της ινσουλίνης. Οι επιδράσεις αυτές αναστέλλονται από την τρογλιταζόνη και επιτυγχάνονται μέσω ενεργοποίησης του PPAR $\gamma$ , που έχει ως συνέπεια την αναστολή παραγωγής της λεπτίνης<sup>16</sup>. Η δράση αυτή της τρογλιταζόνης συμβάλλει στη βελτίωση του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη.

### Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των PPARs

Είναι γνωστό ότι διάφορα εικοσανοειδή, όπως οι προσταγλανδίνες, λευκοτριένες, θρομβοξάνες και λιποξίνες ενέχονται σε μία ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών που διεγείρουν ή αναστέλ-

λουν τη φλεγμονή.

Θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να γίνει είτε αποκλείοντας του υποδοχείς μεμβράνης των ουσιών που προάγουν τη φλεγμονή είτε τροποποιώντας το μεταβολισμό τους, αναστέλλοντας την έκθεση ή διεγείροντας τη διάσπασή τους. Η λευκοτριένη LTB<sub>4</sub>, ένα ισχυρό εικοσανοειδές που δρα μέσω των υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης, δεσμεύεται στον PPAR $\alpha$  και επάγει τη μεταγραφή γονιδίων της  $\omega$ - και  $\beta$ -οξειδωσης, τα προϊόντα των οποίων εξουδετερώνουν και αποδομούν την LTB<sub>4</sub><sup>17</sup>. Η ενεργοποίηση του PPAR $\alpha$  αναστέλλει την σύνθεση της ιντερλευκίνης 6 και των προσταγλανδινών οι οποίες παράγονται από ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα και προάγουν τη φλεγμονή<sup>18</sup>.

Ο PPAR $\gamma$  έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε ενεργοποιημένα μακροφάγα και αναστέλλει την έκκριση της συνθετάσης NO, του νιτρικού οξειδίου και της γελατινάσης B που ενοχοποιούνται στην ιστική βλάβη καθώς και του περισυλλέκτη υποδοχέα A, που ενέχεται στην κυτταρική πρόσφυση και την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL<sup>19</sup>.

Ο PPAR $\gamma$  ελαττώνει την έκκριση της IL-1 $\beta$ , IL-6 και TNF $\alpha$  από τα μονοκύτταρα<sup>20</sup>. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ενεργοποιούν τον PPAR $\gamma$  και ελαττώνουν την παραγωγή κυτοκινών, με τον τρόπο δε αυτόν ελαττώνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι γνωστόν ότι τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγονάσης (COX1 και COX2) ελαττώνοντας την παραγωγή προσταγλανδινών οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή. Σε σχετικώς μεγάλες συγκεντρώσεις τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ενεργοποιούν τους PPAR $\gamma$  και PPAR $\alpha$ <sup>21</sup>. Η αναστολή αυτή παραγωγής κυτοκινών προσθέτει έναν ακόμη μηχανισμό στη θεραπευτική δράση των φαρμάκων αυτών σε μεγάλες δόσεις. Είναι πιθανόν ότι η ενεργοποίηση του PPAR $\alpha$ , σε αυτές τις μεγάλες συγκεντρώσεις συμβάλλει, σε συνδυασμό με την αναστολή της COX, στην αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και αναλγητική δράση τους, μέσω διέγερσης των οξειδωτικών μηχανισμών που εξουδετερώνουν τα εικοσανοειδή. Εντούτοις, παρά την ύπαρξη αυτών των σχέσεων μεταξύ των PPARs και ορισμένων μη στεροειδών αναλγητικών, πρέπει να αναφερθεί ότι άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας δεν αντιδρούν με τους PPARs, αποδεικνύοντας ότι υπάρχουν και άλλες μεταβολικές οδοί με τις οποίες ασκείται η αντιφλεγμονώδης δράση τους.

## Ο ρόλος των PPARs σε παθήσεις

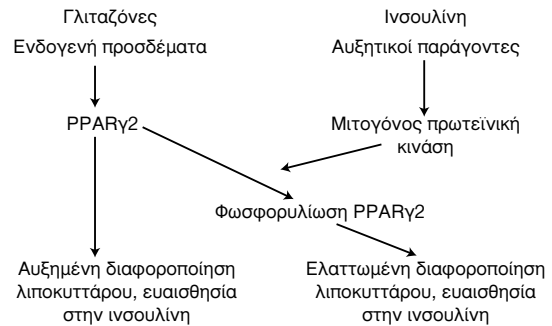
### α) Σακχαρώδης διαβήτης

Η κατανόηση του φυσιολογικού ρόλου του υποδοχέως PPAR $\gamma$  ως “κυρίου ρυθμιστή” της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων οδήγησε στη χρήση συνθετικών ουσιών που συνδέονται και επάγουν τους PPAR $\gamma$  και βελτιώνουν τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην πράξη δεν υπάρχει ανεπάρκεια του PPAR $\gamma$  στο λιπώδη ιστό των διαβητικών ασθενών, αλλά οι ουσίες που επάγουν τον PPAR $\gamma$  όπως οι γλιταζόνες αποκαθιστούν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ελαττώνοντας τις τοπικές λιπώδεις κυτοκίνες, όπως τον TNF $\alpha$ , τον παράγοντα που θεωρείται το κύριο αίτιο της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>22</sup>. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος στο διαβήτη τύπου 2 οφείλεται στη νησιδίτιδα και τη λιποτοξικότητα. Η χορήγηση αυτών των ουσιών προκαλεί ενεργοποίηση του PPAR $\alpha$  βελτιώνει την λιποτοξικότητα, καθόσον επιταχύνεται η διαδικασία της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, ενώ η ενεργοποίηση του PPAR $\gamma$  ελαττώνει τη φλεγμονή, προκαλώντας ρύθμιση προς τα κάτω των κυτοκινών που παρεμβαίνουν στα β-κύτταρα<sup>23</sup>.

Οι PPARs ενέχονται στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 1. Η πιογλιταζόνη που είναι αγωνιστής του PPAR $\alpha$  προλαμβάνει τη βλάβη του παγκρέατος, που προκαλείται από τον TNF $\alpha$ , σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν πολλαπλές μικρές δόσεις στρεπτοζοτοκίνης<sup>23</sup>.

### β) Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία στον άνθρωπο, προκαλείται από συνδυασμό επιδράσεων του περιβάλλοντος και γενετικών παραγόντων, που επηρεάζουν την αποθήκευση ενέργειας και την πρόσληψη θερμίδων. Τα άτομα με παχυσαρκία έχουν αυξημένο αριθμό (υπερπλασία) και μέγεθος (υπερτροφία) των λιποκυττάρων<sup>24</sup>. Τα υπερπλαστικά λιποκύτταρα προέρχονται από μία δεξαμενή προλιποκυττάρων, τα οποία μορφολογικώς μοιάζουν με ινοβλάστες. Η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα PPAR $\gamma$  είναι κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της διαδικασίας διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων. Αντίθετα η δραστηριότητα του PPAR $\gamma$  ελαττώνεται από τη φωσφορύλιωση του αμινοξέος σερίνης στη θέση 114 γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει ένας μηχανισμός αρνητικής ρύθμισης ώστε να περιορίζεται η διαφοροποίηση του λιποκυττάρου και η συσσώρευση λιπιδίων (Εικ. 4). Περιγράφηκε μία παρανοηματική μετάλλαξη στο γονίδιο του



**Εικ. 4.** Ρόλος των υποδοχέων PPAR $\gamma$ 2 και η ρύθμιση από φωσφορύλιωση. Ο υποδοχέας PPAR $\gamma$ 2 ενεργοποιείται από τις γλιταζόνες και άλλα ενδογενή προσδέματα και προάγει τη διαφοροποίηση του λιποκυττάρου αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και οι αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν μία μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση, η οποία καταλύει τη φωσφορύλιωση της σερίνης στη θέση 114 του PPAR $\gamma$ 2 προκαλώντας ελάττωση της διαφοροποίησης του λιποκυττάρου και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

PPAR $\gamma$ 2 που συνίσταται στη μετατροπή της προλίνης σε γλουταμίνη στη θέση 115, με συνέπεια να παραβλάπεται η φωσφορύλιωση του PPAR $\gamma$ 2 στη σερίνη 114, ακριβώς δίπλα στη μετάλλαξη. Η μετάλλαξη αυτή ελαττώνει την ανενεργοποίηση του PPAR $\gamma$ 2 με αποτέλεσμα την παραγωγή μίας ιδιοστατικής (που δεν χρειάζεται επαγωγή) ενεργού πρωτεΐνης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η επιτάχυνση της διαφοροποίησης των κυττάρων σε λιποκύτταρα και η μεγαλύτερη κυτταρική συσσώρευση τριγλυκεριδίων. Η μετάλλαξη αυτή διαπιστώθηκε σε 4 από 121 παχυσάρκους ασθενείς στους οποίους αναζητήθηκε η εν λόγω μετάλλαξη<sup>25</sup>.

Στην αντίθετη κατεύθυνση μία μετάλλαξη του γονιδίου, στην οποία η προλίνη αντικαθιστά την αλανίνη, προκαλεί ελάττωση του δείκτη σωματικής μάζας<sup>26</sup>.

### γ) PPARs και αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι παθολογική εξεργασία η οποία οδηγεί σε εντοπισμένη απόφραξη μίας αρτηρίας, λόγω προοδευτικής δημιουργίας μίας αθηρωματώδους πλάκας στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>27</sup>. Στο σχηματισμό αυτής της πλάκας συμμετέχουν τρεις παθολογικές διεργασίες: η διαφοροποίηση των αφρωδών κυττάρων (μακροφάγα κύτταρα με εστέρες χοληστερόλης), η φλεγμονώδης αντίδραση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Το πρώτο βήμα είναι η διάδοση των μονοκυττάρων από τον αυλό των αγγείων δια του ενδοθηλίου στον υπενδοθηλιακό χώρο όταν

διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Η παρουσία αυτών των μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα και τα υψηλά επίπεδα LDL στο αίμα, ευνοούν την τροποποίηση των μορίων LDL προς οξειδωση με αποτέλεσμα τα μόρια αυτά να προσληφθούν με το μηχανισμό της ενδοκύτωσης μέσω περισυλλεκτών (scavenger) υποδοχέων. Σε αντίθεση με τους φυσιολογικούς υποδοχείς LDL, οι υποδοχείς αυτοί δεν ρυθμίζονται προς τα κάτω από την ενδοκυττάρια χοληστερόλη και επιτρέπουν έτσι την υπερβολική συσσώρευση ενδοκυττάρων λιπιδίων και το σχηματισμό των αφρώδων κυττάρων, πλουσίων σε λιπίδια. Τα ενεργοποιημένα αυτά μακροφάγα/αφρώδη κύτταρα παράγουν κυτοκίνες όπως τον αποικιοδιεγερτικό παράγοντα των μακροφάγων, IL-1 και TNF $\alpha$ , οι οποίες αποτελούν τη βάση του φλεγμονώδους παράγοντος της αθηροσκληρωτικής βλάβης και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Η νέκρωση των μακροφάγων και των φορτωμένων με λιπίδια αφρώδων κυττάρων απελευθερώνει το ενδοκυττάριο περιεχόμενό τους, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση εξωκυττάρων στοιχείων τα οποία σχηματίζουν την αθηρωματική πλάκα. Τελικώς η ρήξη της πλάκας οδηγεί στην οξεία αρτηριακή απόφραξη.

Οι υποδοχείς PPARs μπορούν να τροποποιήσουν πολλές πλευρές αυτής της διεργασίας και να ασκήσουν μία δράση η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως προάγουσα την αθηροσκλήρωση. Καταρχήν αναφέρθηκε ο βασικός ρόλος στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, τα οποία παρουσιάζουν ομοιότητες με τα αφρώδη κύτταρα καθώς και η γενικότερη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της χοληστερόλης. Ειδικότερα ο PPAR $\gamma$  προάγει την ενεργοποίηση της μετάπτωσης του μονοκυττάρου-μακροφάγου και την προς τα επάνω ρύθμιση του περισυλλέκτη υποδοχέα CD36, το γονίδιο του οποίου είναι ένας άμεσος στόχος του PPAR $\gamma$ . Αμφότερα τα φαινόμενα ευρίσκονται υπό το θετικό έλεγχο του PPAR $\gamma$ , η παραγωγή του οποίου αυξάνει από την επίδραση της οξειδωμένης LDL<sup>28</sup>. Εκτός τούτων ο PPAR $\gamma$  έχει εντοπιστεί

σε αθηροσκληρωτικές ιστολογικές αλλοιώσεις τόσο στον άνθρωπο όσο και στους μύς. Οι παραπάνω ιδιότητες του PPAR $\gamma$  φαίνεται ότι ευνοούν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Εικ. 5).

Αντίθετα η φλεγμονώδης ενεργοποίηση των λείων μυϊκών ινών της αορτής φαίνεται ότι αναστέλλεται από την επαγόμενη δραστηριότητα των PPAR $\alpha$ , από τις φιμπράτες, οι οποίες επάγουν την έκφραση των APO-AI και APO-AII στα ηπατοκύτταρα, προκαλώντας αύξηση της HDL<sup>29</sup>. Εξάλλου η διέγερση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, μέσω των PPAR $\alpha$  εκτρέπει στο ήπαρ την ισορροπία οξειδωσης λιπαρών οξέων / εστεροποίησης των γλυκερολιπιδίων, προς την καταβολική οδό, ελαττώνοντας, έτσι την παροχή τριγλυκεριδίων στη σύνθεση των LDL και συμβάλλοντας στην αντιυπερτριγλυκεριδαιμική δράση των φιμπρατών.

### γ) Μηχανισμός δράσης των θειαζολιδινεδιονών

Οι θειαζολινεδιόνες είναι μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, από του στόματος, τα οποία χορηγούνται στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, και η κύρια δράση τους συνίσταται στην ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και στην ενίσχυση της δράσης της, σε κυτταρικό επίπεδο, το οποίο τοποθετείται μετά τον υποδοχέα της<sup>30</sup>.

**Επιδράσεις:** Στην ομάδα των θειαζολιδινεδιονών περιλαμβάνονται οι γλιταζόνες, όπως η τρογλιταζόνη, η πιογλιταζόνη και ροζαγλιταζόνη, όλες δε έχουν ως κοινή ιδιότητα την ευαισθητοποίηση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Σε διάφορες μελέτες, υπολογίζεται ότι περίπου 75% των διαβητικών με ΣΔ τύπου 2 απαντούν στη θεραπεία με τρογλιταζόνη, με ελάττωση της γλυκόζης πλάσματος, καθώς και των επιπέδων και των αναγκών σε ινσουλίνη. Η ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης συνοδεύεται από βελτίωση της μεταβολικής κατάστασης των ασθενών με το σύνδρομο της αντίστασης στην ινσουλίνη και πολυκυστικές ωθήκες<sup>31</sup>.

Συγχρόνως ελαττώνονται τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και ελευθέρων λιπαρών οξέων, ενώ επέρχεται μικρή αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Όπως ήδη ελέγχθη η τρογλιταζόνη αυξάνει τον ρυθμό της περιφερικής χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους σκελετικούς μύς<sup>32</sup>.

**Μηχανισμοί δράσης:** Η αντιδιαβητική δράση αυτών των ουσιών έγινε κατανοητή όταν ανακαλύφθηκε ότι οι θειαζολιδινεδιόνες προάγουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, γεγονός που πα-

Προλιποκύτταρα PPAR $\gamma$ +PXR	Λιποκύτταρο	Θεραπεία
Γλιταζόνες		{ αντίσταση στην ινσουλίνη ΣΔ-2
Μακροφάγο PPAR $\gamma$ +PXR	Αφρώδες κύτταρα	Θεωρητικός
Γλιταζόνες	"Foam cell"	{ κίνδυνος επιδίνωση αθηροσκλήρωσης

Εικ. 5. Ρόλος του PPAR $\gamma$  στη λιπογένεση, αθηρογένεση.

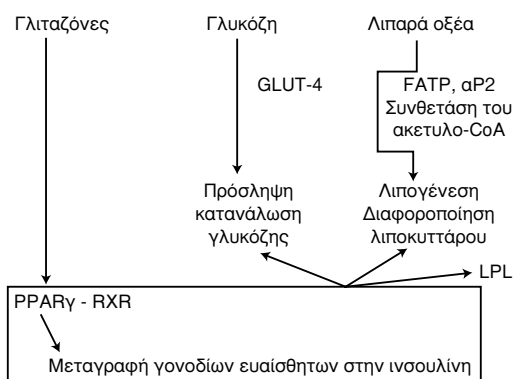


ρατηρείται επίσης κατά την ενεργοποίηση των PPARs, και ιδιαίτερα του PPAR $\gamma$  ο οποίος εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό, λειτουργώντας ως μεταγραφικός παράγων της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων<sup>33</sup>. Σύντομα εδείχθη ότι οι γλιταζόνες δρουν ως ουσία πρόσδεμα στον PPAR $\gamma$ . Όπως ήδη ελέγχθη ο PPAR $\gamma$  δρα μαζί με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος και αυξάνει τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων που είναι ευαίσθητα στην ινσουλίνη. Οι ουσίες αυτές είναι η λιποπρωτεϊνική λιπάση, η πρωτεΐνη που μεταφέρει τα λιπαρά οξέα (Fatty Acid Transporter Protein, FARP), η πρωτεΐνη που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα (Adipocyte Fatty Acid Binding Protein, aP2), η συνθετάση του ακυλο-CoA (θειοκινάση) το μηλικό ένζυμο, και ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT-4 (Εικ. 6). Εν τούτοις υπάρχει το παράδοξο ότι τα φάρμακα αυτά ενώ επάγουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της λιπώδους μάζας που προκαλεί κύριο παθογενετικό παράγοντα της αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔ τύπου 2, συγχρόνως εμφανίζουν αντιυπεργλυκαιμικές ιδιότητες. Οι γλιταζόνες ενεργοποιούν τον PPAR $\gamma$  σε νανομοριακές συγκεντρώσεις, 40-200nM και βρέθηκε ότι η ισχύς των ουσιών αυτών για ελάττωση της γλυκόζης αίματος in vivo σχετίζεται με τη δέσμευση και ενεργοποίηση του PPAR $\gamma$  in vitro. Ο ακριβής μηχανισμός όμως με τον οποίον ο PPAR $\gamma$  επιφέρει τις αντιδιαβητικές δράσεις των γλιταζονών είναι αμφισβητήσιμος. Το πρόβλημα είναι ότι το κύριο σημείο δράσης των γλιταζονών είναι οι σκελετικοί μύες, ενώ το κύριο σημείο έκφρασης του PPAR $\gamma$  είναι ο λιπώδης ιστός. Σημειώνεται όμως ότι έχουν περιγραφεί και άλλοι ιστοί στους οποίους εκφράζεται ο PPAR $\gamma$ , όπως το ήπαρ, το

παχύ έντερο, τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, τα μακροφάγα και οι σκελετικοί μύες. Έχει όμωςδειχθεί ότι η πυκνότητα του PPAR $\gamma$  mRNA είναι >50 φορές στο λιπώδη ιστό από ότι στους σκελετικούς μύς. Ως εκ τούτου λείπει η ακριβής γνώση του τρόπου με τον οποίον οι γλιταζόνες προάγουν τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύς. Είναι πιθανόν να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι να ερμηνεύουν τη δράση των γλιταζονών στην κατανάλωση γλυκόζης από τους μύς και οι πιθανοί αυτοί μηχανισμοί παρατίθενται στον πίνακα 3<sup>33</sup>.

Από διάφορες μελέτες πιθανολογήθηκε ότι οι γλιταζόνες αυξάνουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα, το γεγονός όμως αυτό δεν φτάνει να ερμηνεύσει τη μεγάλη ελάττωση της γλυκόζης αίματος. Άλλη πιθανότητα είναι ότι οι γλιταζόνες, ελαττώνουν τον TNF $\alpha$  και τη λεπτίνη, που ενοχοποιούνται για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Όπως ήδη ελέγχθη η ενεργοποίηση του PPAR $\gamma$  από τις γλιταζόνες επιφέρει ελάττωση αυτών των δύο ουσιών. Οι γλιταζόνες ελαττώνουν επίσης τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος, επάγοντας τη β-οξειδωσή τους στο ήπαρ και αυξάνοντας την πρόσληψή τους από τα λιποκύτταρα.

Είναι επίσης πιθανόν ότι οι επιδράσεις αυτών των ουσιών να μην εξαρτώνται από την παρουσία λιπώδους ιστού. Λιποδυστροφικά ποντίκια με λίγο ή καθόλου λιπώδη ιστό αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη, που απαντά καλά στη θεραπεία με γλιταζόνες<sup>34</sup>. Στο πειραματικό αυτό μοντέλο, τα φάρμακα δρουν στο ήπαρ, το οποίο αναπτύσσει μαζική λιπώδη διήθηση. Τέλος είναι πιθανόν ότι οι γλιταζόνες δρουν στους PPAR $\gamma$  των σκελετικών μυών αυξάνοντας την πρόσληψη της



Εικ. 6. Κυτταρικός μηχανισμός δράσης των γλιταζονών στα λιποκύτταρα.

Πίνακας 3. Πιθανοί μηχανισμοί ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης από τις γλιταζόνες

#### Μέσω του PPAR $\gamma$ στα λιποκύτταρα

- Άμεση διέγερση πρόσληψης γλυκόζης από τα λιποκύτταρα
- Διέγερση πρόσληψης γλυκόζης από σκελετικούς μύες
- Ελάττωση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )
- Ελάττωση της λεπτίνης
- Ελάττωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων
- Μεταβολή άλλων παραγόντων λιποκυττάρων

#### Μέσω PPAR $\gamma$ εκτός λιποκυττάρων

- Άμεση πρόσληψη γλυκόζης από σκελετικούς μύς
  - Δράση σε άλλους ιστούς (όπως ήπαρ) που προκαλεί αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης σε σκελετικούς μύς
- Μηχανισμοί εκτός PPAR $\gamma$

γλυκόζης και τα επίπεδα mRNA των μεταφορέων γλυκόζης GLUT4.

**Κλινικές εφαρμογές.** Η τρογλιταζόνη ασκεί μία βραδέως αναπτυσσομένη ήπια υπογλυκαιμική δράση στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2<sup>32</sup>. Χορηγούμενη σε μία δόση των 600mg ημερησίως επιτυγχάνει τη μέγιστη ελάττωση της γλυκόζης αίματος σε 2-3 μήνες, ενώ η HbA1c ελαττώνεται κατά 1%<sup>30</sup>. Λόγω της μικρής υπογλυκαιμικής δράσης, η χορήγηση της τρογλιταζόνης δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία, πρώτης επιλογής. Η δραστηριότητα του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που παράγουν σημαντικά ποσά ινσουλίνης π.χ. επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος νηστείας μεγαλύτερα από 1,5ng/ml. Στην πράξη επομένως η τρογλιταζόνη χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονουλορίες, ινσουλίνη ή μετφορμίνη, οπότε η δράση της είναι αθροιστική επιτυγχάνοντας την μέγιστη δραστηριότητά της.

Μία μελέτη 350 ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που ελάμβαναν ινσουλίνη (μέσος όρος 73 μονάδες ημερησίως) έλαβαν 200 και 600mg τρογλιταζόνης ημερησίως για 6 μήνες, με αποτέλεσμα η HbA1c να ελαττωθεί κατά 0,8 και 1,4%, και η γλυκόζη ορού κατά 35 και 49 mg/dl, αντίστοιχα στις δύο ομάδες μελέτης<sup>35</sup>. Κατά την ίδια χρονική περίοδο, η δόση της ινσουλίνης ελαττώθηκε κατά 11% στην ομάδα των 200mg και 29% στην ομάδα των 600mg σε 15% και 42% των ασθενών αντίστοιχα.

Η τρογλιταζόνη αυξάνει το σωματικό βάρος, όπως οι σουλφονουλορίες και η ινσουλίνη, και ελαττώνει τα τριγλυκερίδια, τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα και την ινσουλίνη στον ορό. Παρατηρείται επίσης μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης αλλά η σχέση LDL προς HDL παραμένει αμετάβλητη. Η αύξηση της LDL-χοληστερόλης συνοδεύεται από αύξηση του μεγέθους των μοριών, που συνεπάγεται χαμηλότερο καρδιοαγγειακό κίνδυνο. Αυξάνει επίσης η συγγέντρωση της λιποπρωτεΐνης (α), που θεωρείται ανεξάρτητος παράγων κινδύνου στεφανιαίας νόσου<sup>30</sup>.

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της τρογλιταζόνης είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και η βαρεία ηπατική ανεπάρκεια που οδηγεί σε θάνατο. Η αύξηση της SGPT, περισσότερο από 3 φορές από το άνω όριο των φυσιολογικών τιμών παρατηρείται σε 2% των ασθενών και περισσότερο από 1,5 φορές σε 5%, κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας<sup>36</sup>. Δυστυχώς σε ένα μικρό ποσοστό αναπτύσσεται ίκτερος και βαρεία ηπατική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα να έχουν περιγραφεί 18 θάνατοι σε 1,1 εκατομμύριο ασθενών, στις ΗΠΑ, κατά τον

πρώτο χρόνο θεραπείας. Η ηπατοτοξικότητα είναι τύπου ιδιοσυγκρασίας και δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί προ της χορηγήσεως του φαρμάκου. Στην πράξη απαιτείται εξέταση των τρανσαμινασών κατά την έναρξη της θεραπείας μία φορά το μήνα κατά τους πρώτους 8 μήνες, ανά 2 μήνες έως τη συμπλήρωση 1 χρόνου θεραπείας και έκτοτε ανά περιοδικά διαστήματα. Το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με επίπεδα τρανσαμινασών μεγαλύτερα από 1,5 φορές των φυσιολογικών επιπέδων, ενώ γενικώς συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου εάν διαπιστωθεί επιδείνωση των εν λόγω τιμών.

## Summary

**Harsoulis F. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), their implications in metabolic diseases and the mechanism of action of thiazolidinediones. *Hellen Diabetol* 2001; 1: 36 - 46.**

Peroxisome proliferator-activated receptors were discovered in 1990 and this was the key to the understanding of peroxisome proliferation. Peroxisome proliferation can occur in a response of pharmacological and nutritional triggers in rodents, but its relevance in man is questionable and currently their role seems to be far removed from the biochemistry of peroxisome itself. PPARs are nuclear receptors that belong to the nuclear hormone receptor superfamily of transcription factors and have been ranked in subfamilies including the  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  isoforms. These receptors are activated by small, lipophilic, non-genomically encoded ligands. DNA binding requires formation of a heterodimer of PPAR and 9cis-retinoic acid receptor, RXR, interacting with a peroxisome proliferator responsive element in the target gene. Both natural and pharmacological ligands have been described. Natural ligands, are the polyunsaturated fatty acids, some derivatives of fatty acids such as leucotrienes and prostaglandins and synthetic as the fibrates, several nonsteroidal (NASD) antiinflammatory drugs and a new antidiabetic class of drugs, the thiazolidinediones or "glitazones" (troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone). PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  act at crucial nodes of the regulatory network that achieve energy homeostasis in the organism. More specifically PPAR $\gamma$  induces adipocyte differentiation. A Pro 115 Gln mutation in PPAR $\gamma$  accelerates the differentiation of adipocytes and is the cause of obesity in a small percentage of patients. NASD, which are PPAR $\gamma$  ligands, can reduce the cytokine production by monocytes at doses higher than those required for cyclooxygenase, thus explaining why these drugs work better at high dosage in rheumatoid arthritis. The thiazolidinedione drug troglitazone is the first of a new class agents that selectively enhances or partially mimics certain a-

ctions of insulin by activating the PPAR $\gamma$  and increasing the uptake of glucose and fatty acids by adipocytes promoting lipogenesis and adipogenesis and also glucose uptake, glucogenesis and glucose utilization by muscle tissue.

## Βιβλιογραφία

1. *Alberts B, Bray D, Zemis J, Ralf M, Roberts K, Watson JD.* Molecular biology of the cell (Peroxisomes). Garland Publishing Inc, New York and London, 1995; 574-7.
2. *Θωμόπουλος ΓΝ.* Ο υποκντταρικός κόσμος. Οργανίδια και ασθένειες: Μικροσωμάτια. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1995; 241-66.
3. *Δραΐνας Κ, Κολίσης Φ, Λέκκα Μ, και συν.* Αγγλοελληνικό λεξικό βιοχημείας, μοριακής βιολογίας, βιοτεχνολογίας. Ελληνική Βιοχημική και Βιοφυσική Εταιρεία, Ελλ. Εταιρεία Βιοτεχνολογίας, Ιωάννινα 1995.
4. *Desvergne B, Wabl W.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews* 1999; 20: 649-88.
5. *Vamecq J, Latruffe N.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their implications in disease. *Current Opin Endocrinol Metab* 2000; 7: 8-18.
6. *Henke BR et al.* N-(2-benzoyl phenyl) - L-tyrosine PPAR agonists. 1 Discovery of a novel series of potent anti-hyperglycemic agents. *J Med Chem* 1998; 49: 5020-36.
7. *Varanasi U, et al.* Identification of a peroxisome proliferator-response element upstream of the human peroxisomal fatty acyl coenzyme / A oxidase gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 8560-63.
8. *Vu-Dac N, et al.* Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator - activated receptor *J Clin Invest* 1995; 96: 741-50.
9. *Chawla A, et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 1994; 135: 798-800.
10. *Schoonjans K et al.* PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators direct a distinct tissue - specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996; 15: 5336-48.
11. *Wu Z, et al.* PPAR $\gamma$  induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP $\alpha$  during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest* 1998; 101: 22-32.
12. *Martin G, et al.* PPAR gamma activators improve glucose homeostasis by stimulating fatty acid uptake in the adipocytes. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl): 75-80.
13. *Stephens JM, Pekala PH.* Transcriptional repression of the GLUT-4 and c/EBP genes in 3Ts-L1 adipocytes by tumor necrosis factor - $\alpha$ . *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-45.
14. *Valverde AM, et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  causes insulin receptor substrate-2-mediated insulin resistance and inhibits - induced adipogenesis in fetal brown adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 1229-38.
15. *Auwerx J, Staels B.* Leptin *Lancet.* 1998; 351: 737-42.
16. *Kallen CB et al.* Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3 -L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5793-6.
17. *Devchand PR, et al.* The PPAR $\alpha$ - leucotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39-43.
18. *Staels B, et al.* Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR $\alpha$  but not by PPAR $\gamma$  activators. *Nature* 1998; 393: 790-3.
19. *Ricote M, et al.* The peroxisome proliferator - activated receptor  $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79-82.
20. *Jiang C, et al.* PPAR $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-86.
21. *Lehmann JM, et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  are activated by indomethacin and other non - steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997; 272: 3406-10.
22. *Vamecq J, Latruffe N.* Medical significance of peroxisome-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-48.
23. *Zhou YT, et al.* Role of peroxisome proliferator-activated receptor in disease of pancreatic  $\beta$  cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8898-8903.
24. *Rosenblaum M, et al.* Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 336-407.
25. *Ristow M, et al.* Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *New Engl J Med* 1998; 339: 953-9.
26. *Deeb SS, et al.* A Prol 12 Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-7.
27. *Ross R.* Atherosclerosis. An Inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
28. *Tontonoz P, et al.* PPAR $\gamma$  promotes monocyte / macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241-52.
29. *Vu-Dac N, et al.* Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995; 96: 741-50.
30. *Natras M, Boilely CJ.* New agents for type 2 diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 309-29.
31. *Ehrmann DA et al.* Troglitazone improves defects in insulin action insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108-16.
32. *Spencer CM, Markham A.* Troglitazone. *Drugs* 1997; 54: 89-101.
33. *Reginats M, Lazar MA.* Mechanisms by which thiazolidinediones enhance insulin action. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 9-13.
34. *Burant CF, et al.* Troglitazone action is independent of adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100: 2900-8.
35. *Schartz S, et al.* Effect of troglitazone in insulin treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-6.
36. *Watkin PB, Whitcomb RW.* Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-17.