

Martin Haluzík, Štěpán Svačina

METABOLICKÝ SYNDROM A NUKLEÁRNÍ RECEPTORY

PPAR



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Doc. MUDr. Martin Haluzík, CSc.

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

METABOLICKÝ SYNDROM A NUKLEÁRNÍ RECEPTORY – PPAR

Recenze:

Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Doc. MUDr. Zdeněk Rušavý

© Grada Publishing, a.s., 2005

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2214. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Anna Monika Pokorná

Fotografie na obálce profimedia.cz/CORBIS

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 128 + 8 stran bar. přílohy

První vydání, Praha 2005

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Originální práce autorů v knize citované byly podporovány grantem 7429-3 od IGA MZ ČR.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0824-8 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6246-3 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	9
1 Úvod – metabolický syndrom a PPAR	11
2 Objev a historie PPAR (identifikace PPAR)	13
3 Struktura PPAR a mechanismus aktivace	15
3.1 Ligandy pro PPAR	16
3.1.1 Endogenní ligandy pro PPAR	16
3.1.2 Syntetické ligandy pro PPAR	17
3.2 PPAR- α	18
3.2.1 Gen pro PPAR- α	18
3.2.2 Tkáňová distribuce PPAR- α a regulace exprese PPAR- α při hladovění ...	18
3.2.3 Ligandy pro PPAR- α	19
3.2.4 Účinky aktivace PPAR- α , cílové geny, úloha PPAR- α při reakci organizmu na hladovění	20
3.2.5 Metabolické důsledky chybění PPAR- α <i>in vivo</i> : fenotyp PPAR- α knockout myší	24
3.3 PPAR- β/δ	25
3.3.1 Vývojový a diferenciační význam PPAR- β/δ	25
3.3.2 PPAR- β/δ a kůže	26
3.3.3 Vztah PPAR- β/δ k ateroskleróze	26
3.3.4 PPAR- β/δ a lipidy	27
3.3.5 PPAR- β/δ a nádory	27
3.3.6 PPAR- β/δ a obezita	28
3.3.7 PPAR- β/δ , steatóza a jaterní fibróza	28
3.3.8 Polymorfizmy PPAR- β/δ	29
3.3.9 Závěr	29
3.4 PPAR- γ	29
3.4.1 Gen pro PPAR- γ	29
3.4.2 Tkáňová distribuce a regulace exprese PPAR- γ	29
3.4.3 Ligandy pro PPAR- γ	30
3.5 Atypické a smíšené ligandy pro PPAR	32
4 PPAR a inzulinová senzitivita	35
4.1 PPAR- α a inzulinová senzitivita	35
4.1.1 Ektopické ukládání lipidů a inzulinová senzitivita: vliv aktivace PPAR- α	35

4.1.2	Mechanismus účinku PPAR- α na inzulinovou senzitivitu: experimentální studie s PPAR- α agonisty	36
4.1.3	PPAR- α a inzulinová senzitivita: výsledky klinických studií	38
4.2	PPAR- γ a inzulinová senzitivita	42
4.2.1	Mechanismus účinku PPAR- γ na inzulinovou senzitivitu	42
4.2.2	Vliv molekulárně-genetických manipulací PPAR- γ na inzulinovou senzitivitu: výsledky experimentálních studií	53
4.2.3	Je přítomnost tukové tkáně nutná pro inzulin-senzitizující účinky PPAR- γ ?	55
4.2.4	Význam PPAR- γ ve svalové tkáni	57
4.2.5	Význam PPAR- γ v jaterní tkáni	59
4.2.6	Význam PPAR- γ v β -buňkách pankreatu	60
4.2.7	Klinické využití PPAR- γ agonistů thiazolidindionů v léčbě diabetes mellitus 2. typu	61
5	PPAR a ateroskleróza	73
5.1	Etiopatogeneze aterosklerózy	73
5.1.1	Endotelová dysfunkce a ateroskleróza	73
5.1.2	Vznik aterosklerózy: jednotná hypotéza	74
5.1.3	Ateroskleróza, inzulinová rezistence a diabetes	75
5.1.4	Komplexní vlivy PPAR na aterogenezi	76
5.2	PPAR- α a ateroskleróza	76
5.2.1	PPAR- α a endotelová dysfunkce	77
5.2.2	Účinky PPAR- α na metabolismus lipidů	78
5.2.3	Klinické studie s fibráty	80
5.2.4	Indikace pro léčbu fibráty	83
5.3	PPAR- γ a ateroskleróza	84
5.3.1	Potenciální proaterogenní vlivy PPAR- γ	85
5.3.2	Potenciální antiaterogenní účinky PPAR- γ	86
5.2.3	PPAR- γ a ateroskleróza: experimentální a klinické poznatky	89
5.2.4	PPAR- γ a ateroskleróza: shrnutí poznatků a jejich využití v klinické praxi	92
6	PPAR a nádory	93
6.1	PPAR a urologické nádory	93
6.2	PPAR a karcinom prsu	94
6.3	PPAR a neuroblastom	94
6.4	PPAR a kolořektální karcinom	94
6.5	PPAR- γ a další nádory	96
7	Další účinky PPAR	97
7.1	PPAR- γ a arteriální hypertenze	97
7.1.1	Leptin jako možný mediátor arteriální hypertenze u obezity a inzulinové rezistence	97

7.1.2	PPAR- γ , endotelová dysfunkce a arteriální hypertenze	98
7.2	PPAR- γ a střevní záněty	99
7.2.1	Nespecifické střevní záněty, etiopatogeneze a základní terapeutické možnosti	99
7.2.2	Exprese PPAR- γ v trávicím ústrojí	100
7.3	PPAR a játra	102
7.4	PPAR a mozek	103
7.5	PPAR a srdce	104
7.6	PPAR a sval	105
7.7	PPAR a obezita	106
7.8	PPAR a kůže	106
7.9	Jiné PPAR efekty	108
7.9.1	Stárnutí	108
7.9.2	Hibernace u zvířat	108
7.9.3	Prevence diabetu	108
7.9.4	Koagulace	108
7.9.5	Akutní pankreatitida	109
8	Závěr a perspektivy	111
	Literatura	113
	Rejstřík	125

Seznam zkratek

ABCA-1	– ATP-binding cassette A-1
ADD-1	– adipocyte determination and differentiation factor-1
ADRP	– adipose differentiation related protein
ATP	– adenozintrifosfát
BCL-6	– B-cell lymphoma gene-6
C/EBP	– CCAAT/enhancer binding protein
CoA	– koenzym A
COX-2	– cyclooxygenase-2
CYP	– cytochrom P450
FABP	– fatty acid binding protein
FATP	– fatty acid transport protein
HB-EGF	– heparin binding epidermal growth factor
HMG	– hydroxymethylglutaryl
HODE	– kyselina hydroxyoctadecadienová
ICAM-1	– intercellular adhesion molecule-1
LC	– long chain (mastné kyseliny s dlouhým řetězcem)
LDL	– low density lipoproteins (lipoproteiny o nízké hustotě)
LXR	– jaterní nukleární receptor X
MAPK	– mitogen activated protein kinase
MCP-1	– monocyte chemoattractant factor-1
MCP-2	– monocyte chemoattractant factor-2
MMP-9	– matrix metalloproteinase-9
NcoR	– nuclear receptor corepressor
NF-κB	– nuclear factor kappa B
NO	– nitric oxide (oxid dusnatý)
PAI-1	– plasminogen activator inhibitor-1
PCAF	– CREB-binding protein associated factor
PDGF	– platelet-derived growth factor
PGC-1	– peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1
PGC-2	– peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-2
PPAR	– nukleární receptory aktivované peroxizomovými proliferátory
PPRE	– peroxisome proliferator responzivní elementy
PRIP	– PPAR-interacting protein
RXR	– retinoidní nukleární receptor X
SC	– short chain (mastné kyseliny s krátkým řetězcem)
SMRT	– silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors
SPPARM	– selective PPAR modulator
SRC-1	– steroid receptor coactivator-1
SREBP-1c	– sterol regulatory element binding protein-1c
TGL	– triacylglyceroly

TIF-2	– transcriptional intermediary factor-2
TNBS	– kyselina trinitrobenzen sulfonová
TNF- α	– tumor necrosis factor- α
UCP-1	– uncoupling protein-1
VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule-1
VLC	– very long chain (mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem)
VMK	– volné mastné kyseliny

1 Úvod – metabolický syndrom a PPAR

Dříve než se začneme podrobněji zabývat poznatky o nukleárních receptorech aktivovaných peroxizomovými proliferátory (PPAR), považujeme za nutné již v této části knihy stručně vysvětlit, v čem spočívá souvislost mezi metabolickým syndromem a PPAR receptory a proč je toto téma důležité nejen z hlediska vědeckého, ale i klinického.

Metabolický syndrom (též Reavenův syndrom či syndrom X) v sobě zahrnuje řadu fenotypických rysů stále častěji provázejících životní styl ve vyspělých zemích současného světa (Reaven, 2002; Reaven, 1988; Svačina, 2001). Kombinace inzulinové rezistence, diabetu, arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezity a dalších složek zcela jednoznačně zvyšuje riziko následných zdravotních komplikací. Dříve se na metabolický syndrom spíše pohlíželo optikou jeho jednotlivých složek a byla snaha nalézt primární odchylku, která vyvolává sekundárně odchylky ostatní. Dnešní pohled na toto onemocnění je komplexnější a stále více se ukazuje, že kombinace dědičných faktorů se spolupůsobením faktorů prostředí vyvolává jednotlivé složky metabolického syndromu spíše současně, často v různých kombinacích. Předpokládá se rovněž, že etiopatogenetický mechanismus řady složek metabolického syndromu je společný. Velké úsilí tak bylo věnováno snaze o odhalení tohoto mechanismu, které by umožnilo nejen cílenou léčbu více složek metabolického syndromu současně, ale i případnou prevenci jejich vzniku.

Zásadním přelomem v chápání etiologie metabolického syndromu byly dva objevy devadesátých let minulého století. Prvním objevem byly identifikace leptinu jako hormonu produkovaného prakticky výlučně adipocyty. Tento objev vedl k poznání, že tuková tkáň je velmi aktivním endokrinním orgánem, který se prostřednictvím svých hormonů zásadním způsobem podílí na metabolických regulacích. Dalším zásadním poznatkem byl objev nukleárních PPAR receptorů (dále jen PPAR). Současné poznatky ukazují, že PPAR působí jako transkripční faktory ovlivňující expresi genů kódujících celou řadu působků (enzymů, regulačních proteinů apod.) zapojených nejen v metabolismu lipidů a sacharidů, ale také v regulaci zánětu, nádorového bujení, imunitních dějů, diferenciace buněk apod. Komplexnost funkce PPAR a jejich výskyt prakticky ve všech tkáních a orgánech lidského těla otevírá možnost vysvětlit propojenost různých složek metabolického syndromu a umožnit jeho prevenci a léčbu. PPAR- γ se hojně vyskytují v tukové tkáni a jsou nejvýznamnějším regulátorem její diferenciace, kapacity k ukládání triacylglycerolů a nepřímo i její endokrinní funkce. PPAR- γ v jiných orgánech (např. v trávicím ústrojí) mohou ovlivňovat sklon tkání k nádorovému bujení a k rozvoji autoimunitně podmíněných zánětlivých onemocnění. PPAR- α jsou naopak hojně nalézány v jaterní a svalové tkáni, kde regulují oxidaci volných mastných kyselin a ovlivňují tak mimo jiné i citlivost těchto tkání na inzulin. PPAR- β/δ se vyskytují prakticky ve všech tkáních a zásadním způsobem ovlivňují myelinizaci centrálního nervového systému a podílejí se na regulaci implantace embrya v průběhu nitroděložního vývoje.

Není náhodou, že v současnosti jsou v klinické praxi hojně používány dvě skupiny léků, které působí prostřednictvím PPAR: hypolipidemické léky – *fibráty* a inzulin-senzitizující léky – *thiazolidindiony*. V obou případech byly paradoxně tyto léky zavedeny do praxe dříve, než byl objeven molekulární mechanismus jejich účinku.

V současné době není pochyb o tom, že další výzkumy PPAR přinesou zásadní poznatky o etiopatogenezi, prevenci a léčbě nejen metabolického syndromu, ale i řady dalších onemocnění. Klinická účinnost řady léků působících jako aktivátory PPAR již byla jednoznačně prokázána, přestože výsledky některých větších zásadních studií (především u thiazolidindionů) zatím nejsou k dispozici. Vývoj dalších kombinovaných agonistů různých subtypů PPAR představuje jeden z nejnadějnějších směrů v léčbě metabolického syndromu. Ve fázi výzkumu je pak použití PPAR agonistů v prevenci či terapii některých nádorových či zánětlivých onemocnění.

Kromě agonistů PPAR- γ ze skupiny thiazolidindionů mohou jako PPAR- γ agonisté působit i látky z jiných chemických skupin. Jde především o tyrozinové deriváty, izoxazolidindiony a deriváty kyseliny fenyloctové nebo fenoxyoctové. Některé z nethiazolidindionových preparátů mají silnější hypoglykemizující účinky než v současné době používané thiazolidindiony, navíc bez výraznějšího nárůstu množství tukové tkáně, který je pro současné PPAR- γ agonisty typický. Metabolismus glukózy je ovlivňován i aktivací RXR (retinoidního nukleárního receptoru X), který je za normálních okolností součástí receptorového komplexu vznikajícího po aktivaci PPAR- γ . Jiné nukleární receptory – LXR (jaterní nukleární receptor X) hrají důležitou úlohu při řízení metabolismu cholesterolu a jeho transportu z tkání do jater.

2 Objev a historie PPAR (identifikace PPAR)

PPARs (peroxisome proliferator activated receptors = receptory aktivované peroxizomovými proliferátory) patří do rodiny nukleárních receptorů, kam jsou mimo jiné řazeny i receptory pro steroidní a thyroideální hormony (Kersten et al., 2000).

Název této skupiny látek má historický původ. První práce, které vedly k identifikaci PPAR, byly totiž primárně zaměřeny na hledání cílových genů látek aktivujících proliferaci peroxizomů u hlodavců. Nejúčinnější aktivátory PPAR – fibráty – u člověka nevedou k proliferaci peroxizomů, mají však významné účinky metabolické. Název receptory aktivované peroxizomovými proliferátory tak odráží, podobně jako u řady jiných dříve objevených látek, okruh znalostí v době objevu. Ze současného pohledu však tento název z hlediska účinků u člověka fakticky není zcela správný.

Peroxisomy jsou organely vyskytující se prakticky ve všech buňkách vyšších organismů. Skládají se z peroxizomální membrány a vnitřní matrix. V buňkách mají zásadní význam při β -oxidaci delších a rozvětvených mastných kyselin (mastné kyseliny s kratším řetězcem jsou oxidovány v mitochondriích), syntéze cholesterolu, žlučových kyselin, strukturálních lipidů a v řadě dalších procesů. Do současné doby bylo identifikováno více než 60 proteinů vyskytujících se v peroxizomech, z nichž více než polovina se podílí na regulaci lipidového metabolismu.

V současné době jsou známy tři izoformy PPAR, které jsou kódovány třemi různými geny: PPAR- α , PPAR- γ a PPAR- δ (někdy též nazývaný PPAR- β). Prvním identifikovaným PPAR byl PPAR- α , který byl objeven nejprve u myši v roce 1990 (přehled viz Kliewer et al., 2001), poté u člověka i dalších živočišných druhů. Hlavními místy exprese PPAR- α jsou játra, ledviny, srdce, příčně pružované svalstvo a hnědá tuková tkáň. U lidí je gen kódující PPAR- α umístěn na 22. chromozomu.

PPAR- γ byl objeven v roce 1992 nejprve klonováním DNA u žaby *Xenopus* a v téže roce i u člověka (přehled viz Rosen and Spiegelman, 2001). Transkripce PPAR- γ genu vznikají 3 izoformy PPAR- γ : $\gamma 1$, $\gamma 2$ a $\gamma 3$ které se navzájem liší pouze nepatrně. Poněkud odlišná je však tkáňová distribuce jednotlivých izoform. PPAR- $\gamma 1$ se vyskytuje v celé řadě tkání včetně srdce, příčně pružovaného svalu, bílé tukové tkáně, tlustého a tenkého střeva, ledvin, pankreatu a slinivky břišní. PPAR- $\gamma 2$ je exprimován převážně v bílé tukové tkáni (v minimálních množstvích snad i v kosterních svalcích a játrech). PPAR- $\gamma 3$ je exprimován pouze v tlustém střevě a tukové tkáni.

PPAR- β/δ byl, podobně jako PPAR- γ , identifikován v roce 1992. Lidský gen pro PPAR- β/δ je umístěn na 6. chromozomu, zatímco u myši je tento gen na 17. chromozomu. PPAR- β/δ je exprimován ve většině tkání lidského organismu, relativně nejvyšší exprese se nalézá v mozku, tukové tkáni a kůži.