گیرنده‌های مسؤول فعال کردن تکثیر پروکسیزوم اهداف جدید برای تولید و تهیه داروها

دکتر حسین صادقی، دکتر محسن مینائیان
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

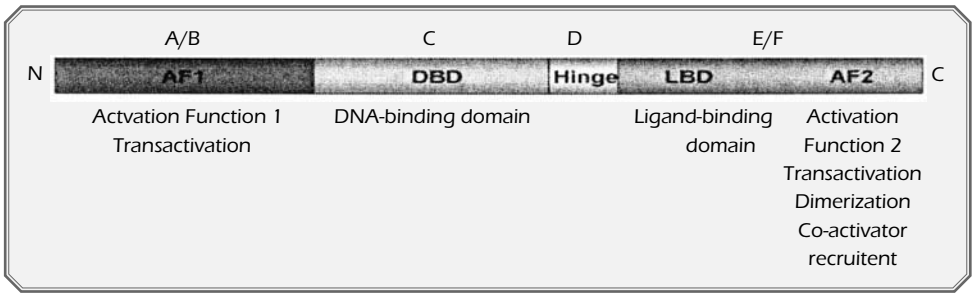
شناسایی مکانیسم های مولکولی مسؤول تبدیل سیگنال‌ها در مسیرهای متابولیکی چه به منظور هومئوستاز انرژی در بدن انسان و چه برای تولید داروهای جدید که بتواند در درمان بیماری‌های مزمن از قبیل آترواسکلروز و دیابت مورد استفاده واقع شوند، بسیار مهم است. گیرنده‌های مسؤول فعال کردن تکثیر پروکسیزوم (PPARs) پروتئین‌های مبدلی هستند که متعلق به خانواده گیرنده‌های درون هسته‌ای می‌باشند. این گیرنده‌ها در دهه نود قرن بیستم در جوندگان شناسایی شدند و به دلیل خاصیت پرولیفراسیون پروکسیزوم به این اسم نامگذاری گردیدند (۱). این گیرنده‌ها بیان ژن‌های مختلفی را کنترل می‌کنند که برای متابولیسم لیپیدها و گلوکز ضروری هستند. در دهه گذشته مطالعه بر روی این گیرنده‌ها مکانیسم‌های جدیدی را برای تنظیم متابولیسم لیپیدها و بروز اختلالات متابولیکی از قبیل دیابت نوع ۲ و چاقی آشکار کرده است (۲).

■ ایزوفرم‌های PPARs

سه نوع گیرنده PPARs که به وسیله ژن‌های مجزا کد می‌شوند، شناسایی شده است: PPAR-α، PPAR-γ، PPAR-β (۱). برای هر کدام از این گیرنده‌ها چهار ناحیه (domain) A/B، C، D، E/F با وظیفه خاص مشخص گردیده است.

■ مکانیسم‌های نسخه‌برداری ژنی PPARs

علاوه بر فعال شدن گیرنده‌های PPARs به



شکل ۱ ـ ناحیه‌های عملکردی PPARs: این گیرنده‌ها از چهار ناحیه مجزا تشکیل شده است ناحیه A/B (حاوی AF-1) که در N ـ ترمینال گیرنده‌ها قرار داشته و مسؤول فسفوریلاسیون است، ناحیه C مسؤول باند شدن به DNA، ناحیه D مسؤول باند شدن کوفاکتورها و ناحیه E/F (حاوی AF-2) ناحیه اختصاصی لیگاند است.

وسیله لیگاندهای طبیعی و سنتتیک و عوامل دیگری از قبیل گیرنده‌های X رتینویید (RXR) نقش اساسی در بیان ژنی این گیرنده‌ها بازی می‌کنند که در شکل ۲ آورده شده است.

■ توزیع بافتی و عملکردهای بیولوژیکی ایزوفرم‌های PPARs

الف ـ PPAR–γ این گیرنده‌ها دارای سه ایزوفرم γ1، γ2 و γ3 می‌باشد. بیان این ایزوفرم‌ها وابسته به بافت است. ایزوفرم γ1 در طیف وسیعی از بافت‌ها وجود دارد، در حالی که γ2 محدود به بافت چربی است و γ3 در ماکروفاژها، روده بزرگ و بافت چربی سفید به وفور یافت می‌شود (۱).

PPAR-γ دارای عملکردهای مختلفی می‌باشند که عبارتند از:

۱ ـ تمایز بافت چربی: PPAR-γ عامل نسخه‌برداری مهمی در فرآیند رشد و توقف سلولی، تمایز و مرگ سلولی در سلول‌های چربی بالغ است (۱).

۲ ـ حساسیت به انسولین: PPAR-γ مرتبط با چندین ژن موثر در عملکرد سلولی است. TNF-α یک سیتوکین پیش التهابی است که در سلول‌های چربی ترشح شده و مرتبط با مقاومت سلول‌ها به انسولین است. مطالعات in vivo نشان داده که PPAR-γ با جلوگیری از عملکرد TNF-α در سلول‌های چربی، با افزایش بیان پروتئین‌های انتقال دهنده گلوکز (GLUT4) بر سطح سلول و مهار ترشح resistin (هورمونی که توسط بافت چربی ترشح و باعث مقاومت به انسولین می‌شود) باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌گردد (۱، ۳).

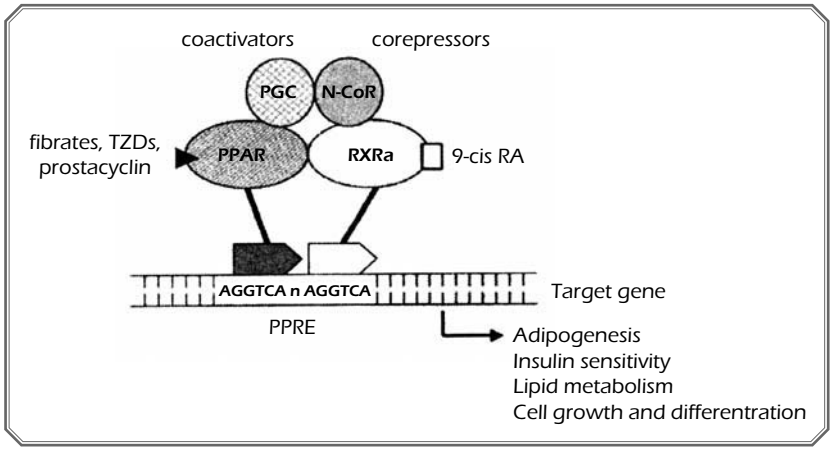
۳ ـ سرطان: مطالعات نشان داده که خواص تمایز دهنده و محرک مرگ سلولی گیرنده‌های PPAR-γ در درمان تومورهای مختلف انسانی از قبیل سینه، کولون، پروستات، پانکراس، صفرا، معده و غده هیپوفیز می‌توان مفید باشد (۱).

۴ ـ التهاب و آترواسکلروز: بیان PPAR-γ در سلول‌های اندوتلیال عروق و سلول‌های ماهیچه صاف عروق و ماکروفاژها این سئوال را مطرح کرده است که آیا این گیرنده‌ها می‌توانند در متابولیسم چربی نقش داشته باشد یا نه؟ در ابتدا نشان داده

شد که آگونیست‌های PPAR-γ از طریق افزایش تشکیل سلول‌های اسفنجی (foam cells) بر جدار عروق اثر مضر دارند، از طرف دیگر گزارش شده است که مکانیسم‌های دیگری با فعالیت التهاب‌زایی اولیه این گیرنده‌ها مقابله می‌کند از جمله در سلول‌های اندوتلیال آگونیست‌های PPAR-γ (Thiazolidinediones) با مهار بروز vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) و intercellular adhesion molecule (ICAM-1) باعث کاهش تجمع منوسیت‌ها در دیواره سرخرگ‌ها می‌شود. آگونیست‌های PPAR-γ گیرنده‌های نوع آنژیوتانسین را در سلول‌های ماهیچه صاف عروق مهار کرده این اثر در آترواسکلروز و هیپرتانسیون مفید است (۱).

۵ ـ اختلالات چشمی: تیازولیدین دیون‌ها موجب تضعیف فرآیند پیشرفت رگ‌سازی جدید کورویدال (neovascularization choroidal) در رت و میمون می‌شوند. از طرف دیگر، آگونیست‌های گیرنده‌های PPAR-γ دارای خواص سودمندی از جمله آنتی‌اکسیدان در retinal ganglion cells (RGC-5) می‌باشند که می‌تواند بیانگر کاربردی لیگاندهای PPAR-γ در اختلالات چشمی مربوط به پیری و دیابت باشد (۴).

ب ـ PPAR-α: در بافت‌های مختلف جوندگان و انسان شامل کبد، کلیه، قلب، ماهیچه‌های اسکلتی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف عروق (VSMCs)، منوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شوند. این گیرنده‌ها عملکردهای گوناگونی دارند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: متابولیسم چربی‌ها، مهار التهاب و آترواسکلروز. آگونیست‌های α باعث تنظیم بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، تحریک سلولی اسیدهای چرب، افزایش فعالیت لیپوپروتئین



شکل ۲ ـ مکانیسم بیان ژنی PPARs: با باند شدن لیگاندهای اندوژن (اسیدهای چرب، پروستاگلاندین‌ها، غیره) یا اگزوژن (داروها) PPARs با RXR هترودایمر شده و با باند شدن کوفاکتورهایی که فعالیت هیستون استیلاز دارند بیان ژنی تسهیل می‌شود.

لیپاز و آپولیپوپروتئین A-1 (apoA-1) می‌شود (۱).

ج ـ PPAR-β/δ: نسبت به ایزوفرم‌های α و γ کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند این نوع ایزوفرم در طیف وسیعی از بافت‌ها و سلول‌ها و با درصد بیشتری در مغز، بافت‌های چربی و پوست بیان می‌شوند و دارای عملکردهای متفاوتی می‌باشند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

۱ ـ هیپرلیپیدمی، التهاب و آترواسکلروز: آگونیست‌های PPAR-β/δ موجب کاهش قابل توجهی در سطح تری‌گلیسرید و گلوکز پلاسما در حیوانات دیابتی نوع II شده است (۵).

۲ ـ باروری: PPAR-β/δ ممکن است نقش مهمی در حاملگی با اثر بر مرحله جایگزینی و دسیدوا (decidualisation) داشته باشند. این نوع گیرنده‌ها و سیکلواکسیژناز ۲ (cycloxygenase-2) در محل‌های جایگزینی بیان شده و هر دو در محل جایگزینی در اندومتر، در مرحله دسیدوا دچار تنظیم افزایشی (up-regulate) می‌شوند. در غیاب L-165041 (آگونیست انتخابی β) باعث بازگشت فرآیند جایگزینی می‌شود (۱).

۳ ـ سرطان: به نظر می‌رسد که PPAR-β/δ در تشکیل تومورهای روده کوچک، کولون و رشد پولیپ در روده نقش دارد. از طرف دیگر، یک مطالعه جدید نشان داده است که موش‌های که فاقد PPAR-β/δ بوده‌اند کمتر به سرطان کولون مبتلا شده‌اند. بنابراین نقش این ایزوفرم در بروز سرطان کولون نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۱).

۴ ـ سیستم عصبی: PPAR-β/δ به مقدار فراوان در مغز یافت می‌شود آگونیست‌های PPAR-β/δ (bromopalmitate، L-165041) باعث افزایش تمایز اولیگودندروسیت‌ها (oligodendrocytes) می‌شود. این پدیده شاید بیانگر این موضوع باشد که این نوع گیرنده در میلینه شدن آکسون نقش مهمی دارد. علاوه بر این گزارش شده که PPAR-β/δ نقش مهمی در متابولیسم چربی در مغز دارد. اخیراً Smith و همکارانش خصوصیات محافظت عصبی را در مورد این نوع گیرنده‌ها در محیط کشت نورونی نشان دادند که بیانگر پتانسیل استفاده از این داروها در بیماری‌های استحاله‌ای مغز است (۶، ۱).

■ کاربردهای درمانی رایج آگونیست‌های PPARs

الف ـ هیپرلیپیدمی: فیبرات‌ها (آگونیست PPAR-α مانند کلوفیبرات، جم‌فیبروزیل) در درمان دیس‌لیپیدمی در افراد با خطر بیماری‌های کرونری استفاده می‌شود. این داروها باعث تشدید اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد، قلب، کلیه، ماهیچه اسکلتی شده و فعال شدن این ایزوفرم باعث افزایش بیان لیپوپروتئین لیپاز و آپوپروتئین A-V (apoA-V) و کاهش سنتز کبدی apoC-III می‌شود و با این مکانیسم‌ها موجبات کاهش تری‌گلیسرید [در کیلومیکرون و ذرات VLDL] را فراهم می‌سازد. از طرف دیگر، این آگونیست‌ها با افزایش بیان apoA-1 و apoA-II سطح HDL را افزایش می‌دهند (۲، ۳).

ب ـ دیابت نوع II: لیگاندهای سنتتیک PPAR-γ (تیازولیدین دیون‌ها مانند روزیگلیتازون، پیوگلیتازون) امروزه در درمان دیابت نوع II به دلیل توانایی افزایش حساسیت بافت‌ها به انسولین

جدول ۱ ـ لیگاندهای اندوژن PPARs

اثر بیولوژیک	لیگاندهای اندوژن		
	PPAR-γ	PPAR-β	PPAR-α
متابولیسم چربی و قند	لینولئیک اسید آراشیدونیک اسید 15d-PGJ2 9-HODE 13-HODE 15-HETE	اسید چرب	پالمیتیک اسید استئاریک اسید پالمیتیک اسید لینولئیک اسید آراشیدونیک اسید ایکوزاپنتانوئیک

استفاده می‌شود که این خواص به اثرات مستقیم این آگونیست‌ها بر متابولیسم چربی‌ها در بافت چربی، اثر بر متابولیسم گلوکز و لیپید در کبد، تمایز بافت چربی، برداشت و ذخیره شدن اسیدهای چرب آزاد در چربی‌های زیر پوست به جای چربی‌های احشایی نسبت داده می‌شود. این کاهش سطوح اسیدهای چرب منجر به افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. علاوه بر این، با افزایش بیان GLUT1 و GLUT4 بر سطح سلول‌ها توسط این آگونیست‌ها برداشت گلوکز به وسیله کبد و سلول‌های ماهیچه اسکلتی موجب کاهش سطح گلوکز می‌شود. همچنین ممکن است کاهش ترشح TNF-α، افزایش بیان adiponectin عامل افزایش حساسیت به انسولین توسط این داروها شود (۳).

■ قابلیت‌های درمانی آگونیست‌های PPARs

۱ ـ سندروم متابولیک: تیازولیدین‌دیون‌ها با کاهش گلوکز خون و فیبرات‌ها با تصحیح هیپرلیپیدمی در سندروم متابولیک موثر هستند از طرفی، بعضی از اجزای دیگر سندروم متابولیک از قبیل هیپرتانسیون، التهاب، نقص عملکرد دیواره عروق و بازسازی (remodeling) سلول‌های جداره عروق توسط این داروها قابل تصحیح یا ترمیم است. اگر آگونیست‌های دوگانه گیرنده‌های α و γ (dual PPAR-α/γ agonists) بتوانند هم‌زمان اثرات مفید آگونیست‌های α و γ را دارا باشند. آینده درمان بیماران با سندروم متابولیک روشن خواهد بود (۳).

۲ ـ بیماری‌های قلبی ـ عروقی: اگرچه هیپرلیپیدمی نقش مرکزی در آترواسکلروز دارد ولی عواملی از قبیل التهاب، نقص عملکرد عروق و بازسازی عروق (vascular remodeling) نیز درگیر می‌باشند. اثرات مفید چندگانه PPARs (pleiotropic effects) در عروق (ضدالتهاب، جلوگیری از بازسازی سلول‌های جداره عروق) می‌تواند اثرات مفیدی در درمان بیماری‌های قلبی ـ عروقی باشد. از آنجایی که وجود NO در سطح پایین برای عملکرد طبیعی و مناسب اندوتلیال ضروری است و آگونیست‌های

ایزوفرم‌های α و γ به ترتیب باعث افزایش بیان و آزادسازی NO از سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شوند نشان داده شده است که این آگونیست‌ها عملکرد اندوتلیال را به‌صورت in vivo بهبود می‌بخشند (۲).

از طرف دیگر، در مطالعات in vitro و in vivo گزارش شده است که تیازولیدین‌دیون‌ها باعث مهار پرولیفراسیون، هیپرتروفی و مهاجرت (migration) سلول‌های ماهیچه صاف عروق می‌شوند. همچنین این داروها موجب کاهش پیشرفت ضخامت لایه intima-media می‌شوند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران مبتلا به آترواسکلروز رخ می‌دهد (۲).

۳ ـ هیپـرلیپیـدمی و چـاقی: آگونیست‌های PPAR-β/δ باعث کاهش سطح TG و LDL و افزایش HDL در حیوانات مقاوم به انسولین شده است همچنین درمان موش‌های چاق با آگونیست‌های PPAR-β/δ باعث کاهش چاقی و افزایش حساسیت به انسولین شده است (۲).

۴ ـ بیماری‌های CNS: اگرچه شواهد اصلی از مطالعات in vitro به دست آمده است، مطالعات فزاینده در حیوانات آزمایشگاهی بیانگر این نکته می‌باشند که آگونیست‌های PPAR-γ پتانسیل استفاده در بیماری‌های مغزی از قبیل مولتیپل اسکلروز (MS)، پارکینسون و آلزایمر را دارا می‌باشند (۷، ۶، ۴).

۵ ـ بیماری‌های کلیوی در افراد دیابتی و غیردیابتی: مکانیسم محافظت کلیوی PPAR-γ چند عاملی (multifactorial) است و مکانیسم‌های پیشنهادی شامل اثرات Anti-fibrotic، ضدالتهابی، تضعیف کننده سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و محافظت عروقی می‌باشند (۸).

۶ ـ درمان کانسر پستان: لیگاندهای PPAR-γ باعث مهار پرولیفراسیون و القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطان پستان به‌صورت in vitro و in vivo می‌شوند و از طرف دیگر نشان داده شده

جدول ۲ ـ لیگاندهای اگزوژن PPARs

Exogenons Ligands			Implication
PPAR-α	**PPAR-β**	**PPAR-γ**	
WY-14.643	L-165041	TZDs	PPAR-α–atheroselerosis and inflammation
Clofibrate	NSAIDs (antagonist)	JTT-501 (isoxazolidincdione)	PPAR-β–agonists: infertility, hyperlipidemia, hyperglycaemia
Gemfibrozil		GW-7845	atherosclerosis, and obesity, antagonists: cancer
Nafenopin		CDDO	PPAR-γ–agonists: type 2 diabetes cancer
Bezafibrate		BADGE (antagonist)	inflammation hypertension and retinal
Fenofibrate		LG-100641 (antagonist)	disorders

است که این آگونیست‌ها باعث مهار رگ‌زایی (angiogenesis) می‌شوند (۹).

۷ ـ آگونیست‌های دوتایی و پان PPARs (Dual and pan - PPAR agonists):

در مطالعات اولیه نشان داده شده است که این لیگاندها (مانند ، tesaglitazar، MK-0767 ragaglitazarr) باعث بهبود علایم هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی در افراد دیابتی نوع II می‌شوند. بعضی از این داروها در مراحل بررسی قبل از بالینی (pre clinical trail) و برخی در مرحله کارآزمایی بالینی (clinical trail) هستند (۱۰).

■ خلاصه

گیرنده‌های PPARs از خانواده گیرنده‌های درون هسته‌ای می‌باشند که دارای چهار ناحیه اصلی به منظور متصل شدن به عوامل لازم برای تحریک نسخه‌برداری ژنی توسط این گیرنده‌ها می‌باشد. این گیرنده‌ها در متابولیسم گلوکز و چربی‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. آگونیست آن‌ها هم اکنون در بیماری‌هایی از قبیل دیابت نوع II و هیپرلیپیدمی کاربرد دارند و با توجه به تحقیقات انجام شده در مورد نقش این گیرنده‌ها در بافت‌های مختلف (نقش این گیرنده‌ها در سرطان، التهاب، آترواسکلروز، اختلالات چشمی و غیره) و نتایج به دست آمده امید است که در آینده ترکیبات موثر بر PPARs بتوانند در درمان بیماری‌های مختلف (به ویژه درمان بیماری‌های مزمن) جایگاه ویژه‌ای را پیدا کنند.

منابع

1. Kota BP. Huang THW. Roufog BD. An overview on biologica mechanisms of PPARs. Pharmacol Res. 2005; 51 (2): 85-94.

2. Staels B. Fruchart JC. Therapeutic Roles of PeroxisomeProliferator - Activated Receptor Agonists. Diabetes. 2005; 54(8): 2460-2470.

3. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator - activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. Diabetes. 2004; 53 Suppl 1: S43-50.

4. Aoun P. Simpkins JW. Agarwal N. Role of PPAR-gamma ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 2999-3004.

5. Berger J. Leibowitz MD. Doebber TW. Novel peroxisome proliferator-activated receptor-γ and PPAR-δligands produce distinct biological effects. J Biol Chem. 1999; 274: 6718-6725.

6. Bernardo A. Minghetti L. PPAR-gamma agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. Curr Pharm Des. 2006; 12(1): 93-109.

7. Racke MK. Gocke AR. Muir M. Diab A. Drew PD. Lovett-Racke AE. Nuclear receptors and autoimmune disease: the potential of PPAR agonists to treat multiple sclerosis. J Nutr. 2006; 136(3): 700-703.

8. Chung BH. Lim SW. Ahn KO. Sugawara A. Protective effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists on diabetic and non-diabetic renal diseases. Nephrology (Carlton). 2005; 10: S40-43.

9. Fenner MH. Elstner E. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands for the treatment of breast cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2005; 14(6): 557-568.

10. AMotro M. Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. Cardiovasc Diabetol. 2005; 16: 4-14.