Metabolické jaderné receptory PPAR a kůže

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Ovlivnění metabolických jaderných receptorů PPAR je ve vnitřním lékařství známé především v diabetologii a lipidologii. Ve výzkumu je však řada látek ovlivňujících receptor PPAR (β/δ). Tyto látky budou v budoucnu využívány zejména o onkologii, obezitologii a v léčbě aterosklerózy. Daleko bližší klinické praxi jsou jejich dermatologické efekty, které se brzy uplatní v hojení ran a v léčbě alergických a proliferativních onemocnění kůže. Příbuzné látky ovlivňující heterodimery s receptorem RXR a RAR jsou již dnes využívány v léčbě akné a kožních lymfomů. Dermatologie se tak vedle vnitřního lékařství stává druhým oborem, kde bude ovlivnění PPAR klinicky významné.

Klíčová slova: PPAR β (δ) – dermatologie – hojení ran – akné – kožní alergie

Metabolic PPAR receptors and skin

Summary: Activators of metabolic PPAR receptors are used in diabetology and lipidology. Many substance influancing PPAR (β/δ) are in research. These substances will be perhaps used in obesitology and in atherosclerosis treatment. Much quicker is approaching the use in dermatology. The effect of receptor stimulation will be used in wound healing and in the treatment of allergic and proliferative diseases. Some realeted substancies influencing heterodimers with RXR or RAR receptors are used in the treatment of acne and skin lymfomas. Dermatology will be after internal medicine the second field where influencing of PPAR receptors will be very important.

Key words: PPAR β (δ) – dermatology – wound healin – acne – skin allergy

Úvod

Receptory aktivované tzv. proliferátory peroxizomů (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) jsou metabolické jaderné receptory patřící do stejné rodiny receptorů jako steroidní receptory, receptory pro hormony štítné žlázy a receptory pro retinovou kyselinu [podrobně v 3]. Klasicky se dělí na receptory α, β a γ, přitom někdy používané značení δ je v současnosti totožné s receptory β a někdy se označuje jako β/δ či β(δ). Aktivace receptorů α je dnes užívána farmakologicky pro hypolipidemický efekt a aktivace receptorů γ v diabetologii pro hypoglykemický efekt – tzv. inzulinové senzitizéry. Tkáňovou a orgánovou distribuci receptorů PPAR ukazuje tabulka.

Agonisté PPAR receptorů jsou tedy v diabetologii dobře známé léky:

a) hypolipidemika – fibráty – agonisté PPAR α,
b) inzulinové senzitizéry – rosiglitazon a pioglitazon – antidiabetika – agonisté PPAR γ,
c) PPAR-aktivita popsána i u dalších molekul, např. u antihypertenziv (ACE inhibitory a sartany) a perorálních antidiabetik (glimeprid).

Po lipidologii a diabetologii je pravděpodobně dermatologie třetí oblastí medicíny, v níž najde ovlivnění PPAR brzy většího klinického uplatnění. Je pravděpodobné, že k tomu dojde dokonce dříve než v jiných oblastech, např. než v onkologii.

Jaderné receptory PPAR β/δ

PPAR β/δ jsou velmi významné právě v dermatologii. Zmíníme však nejprve jejich význam v dalších oborech [podrobně v 3]. Jak bylo uvedeno na 3. světové sympoziu o PPAR v březnu roku 2005 v Monte Carlu, byly první publikace o PPAR a publikovány okolo roku 1990 a PPAR γ kolem roku 1991, dnes se na toto téma publikují tisíce článků ročně. První články o PPAR β/δ jsou z roku 1995 a dnes se publikují maximálně desítky prací ročně.

PPAR β receptory podobně jako mnohé další nukleární receptory vytvářejí heterodimery s tzv. receptorem X pro retinovou kyselinu α (RXR), tak vzniká funkční transkripci řídící komplex. Exprese PPAR β je poměrně široká ve většině tkání a orgánů. Laboratorní příprava protilátky proti receptoru tak umožňuje jeho stanovení v tkáních. Myší receptor je z 85 % totožný s lidským, a jedná se tedy o molekulu částečně odlišnou i mezi blízkými živočišnými druhy.

Vývojový diferenciační význam PPAR β

PPAR β mají pravděpodobně velký význam ve vývoji jedince. Úplný knockout receptoru vede většinou k vysoké fetální úmrtnosti. Následně se podílejí zejména na diferenciaci svalů a kůže. PPAR β se dále podílejí např. na prostacykliny indukované apoptóze buněk a také mají významný efekt v rozvoji mozku, např. řídí diferenciaci oligodendrocytů.

Proliferace a diferenciace kožních buněk

Keratinocyty jsou buňky, které vzdorují na jedné straně mnoha inzultům,

Tab. 1. Tkáňová a orgánová distribuce receptorů PPAR.

	PPAR α	PPAR β	PPAR γ
Tkáňová exprese	játra, ledviny, sval, hnědý tuk	všude	tuková tkáň, sval, srdce, játra, střevo, makrofágy, stěna cévní
Subtypy – isoformy	α	β	γ_1, γ_2
Endogennní ligandy	FFA	FFA	15deoxy$\Delta^{12,14}$PGJ_2
Ovlivnění farmaky	fibráty	nová farmaka?	thiazolidinediony

na druhé straně musí přecházet rychle z období klidu do období růstu s cílem obnovit kožní kryt při nejrůznějších inzultech. PPAR β řídí v kůži procesy apoptózy, proliferace a diferenciace [2,4]. PPAR β zejména moduluje aktivaci tzv. Akt1 cestou aktivace interleukinů. Také potencuje aktivitu faktoru NF-κB a faktoru MMP-9, který působí migraci keratinocytů. Role PPAR β byla nejvíce ozřejměna u PPAR β/δ (–/–) myší, u kterých na rozdíl od heterozygotů a divokého typu nedochází k hojení ran. Proinflamatorní cytokininy výrazně zvyšují expresi PPAR β v okolí jakékoli rány.

V kůži se fetálně objevují všechny 3 izoformy PPAR. Exprese α a β v dospělosti se může reaktivovat po řadě stimulů a výsledkem je proliferace a diferenciace keratinocytů a jejich ochrana před apoptózou [3,9]. Aktivními signály pro β receptor promoter jsou např. TNF α a další cytokininy. Samy cytokininy pak zvyšují také pozitivní zpětnou vazbou produkci PPAR β ligandů. PPAR jako transkripční faktory regulující expresi genů se uplatňují nejen v proliferaci a diferenciaci buněk, ale také v regulaci imunitní a zánětlivé odpovědi. Z toho vyplývá význam těchto jevů pro v dermatologii. Všechny 3 izotypy PPAR: PPAR α, PPAR β/δ i PPAR γ byly zjištěny v keratinocytech. Dominantním subtypem jsou PPAR β/δ. PPAR α a PPAR γ se exprimují v mnohem nižších počtu a jejich počet vzrůstá s diferenciací buněk. Počet PPAR β/δ receptorů se naopak při diferenciaci buněk nemění, ale stoupá při hojení ran. Význam receptorů byl prokázán mnoha experimenty in vivo i in vitro. Významnou měrou se podílejí na vytváření kožní bariery k okolí, zastavení proliferace keratinocytů při hojení a také při regulaci zánětu v kůži. Ovlivnění PPAR receptorů přichází v úvahu při vývoji léků na hojení ran, na ovlivnění zánětlivé odpovědi např. typu atopické dermatitidy, nebo u neřízené diferenciace jako např. u psoriázy, zánětlivých onemocnění typu akné i u lipodystrofií spojených se změnou aktivity proteáz.

PPAR β a hojení ran

Jak bylo uvedeno, rány se nehojí u PPAR β knockout-myší a právě to ukázalo na význam PPAR β v hojení ran [9]. PPAR β je nedetekovatelný ve zdravé dospělé kůži, velmi rychle se aktivuje při jakékoli chemické, tepelné i mechanické lézi. Aktivují se nejprve keratinocyty v okraji rány. Stimulovány jsou 3 vlastnosti keratinocytů – přežívání, diferenciace a migrace. Na aktivaci PPAR β navazuje up-regulace tzv. integrin-linked kinázy a 3-fosfoinositid-dependentní kinázy-1. Obě kinázy jsou nutné pro aktivaci tzv. Akt1 kaskády přežití (survival cascade). Jak bylo již uvedeno, u PPAR β negativních myší se rány nehojí a u heterozygotů je zdržení v hojení ran 2–3denní. Knockout Akt-1 má identické projevy jako knockout PPAR β, což potvrzuje, že právě touto cestou PPAR β působí.

PPAR a kožní alergické projevy

Onemocnění charakterizovaná hyperaktivitou a proliferací kožních buněk jsou dalším cílem léčby ovlivňující PPAR β [5,6]. Určité efekty u kožních alergií má v experimentu i klasický inzulinový senzitizér rosiglitazon, ale nový γ agonista BP1003 je 1 000krát účinnější a tlumí výrazně zánětlivou reakci u kontaktních dermatitid.

β agonista, tzv. GW 1541 stimuluje proliferaci keratinocytů (γ agonisté ji naopak tlumí). Tato látka také stimuluje kumulaci triglyceridů v kožních buňkách [8]. Agonisté α i γ snižují u atopické dermatitidy v experimentu produkci IgE u ovalbuminem senzitizované myši.

Vrozené deficity PPAR receptorů a kůže

Zajímavými klinickými dermatologickými jednotkami jsou i deficity PPAR receptorů. Tzv. multiproteinový komplex TFIIH, který iniciuje transkripci a také opravy DNA, má 2 subjednotky XPD a XPB [1]. Jejich defekty jsou popsány u tzv. „DNA repair syndromů“, k nimž patří xeroderma pigmentosum a trichodystrofie. Pacienti s těmito chorobami mají defektní aktivaci všech subtypů PPAR, tedy α, β i γ. Tyto klasické, i když vzácné dermatologické choroby mají také vztah k PPAR.

Dnes využívané efekty ovlivnění metabolických receptorů v dermatologii

Signálem, že klinické ovlivnění metabolických jaderných receptorů v dermatologii je možné, je ovlivnění heterodimerů s retinoidním receptorem X [7], které je již nyní klinicky využíváno. Receptory $RXR_{\alpha,\beta,\gamma}$ nebo receptory $RAR_{\alpha,\beta,\gamma}$ ovlivňují:

a) bexaroten k léčbě refrakterních kožních T-lymfomů,
b) alitretinoin k lokální léčbě Kaposiho sarkomu,
c) tretinoin léčba akné (a akutní promyelocytární leukemie),
d) izotretinoin k léčbě akné.

Do budoucna připadá zřejmě v úvahu i dermatologické využití látek ovlivňujících receptory pro vitamin D a tyreoideální hormony.

PPAR β a některé další skupiny nemocí

Ovlivnění PPAR bude pravděpodobně významné i u celé řady dalších interních onemocnění [podrobně v 3]. Ztráta receptoru β má překvapivě zatím největší antiaterosklerotický efekt v oblasti rodiny PPAR. Byla prokázáno výrazné snížení počtu tukových proužků. Na základě těchto modelů byla vyslovena hypotéza, že PPAR β vyvazuje nějaký supresor proteinů imunitní odezvy. Pravděpodobně je jím tzv. BCL-6. V buňce mají tedy snad PPAR γ a β rozdílnou úlohu. PPAR γ ovlivňuje lipidový metabolizmus makrofágů. PPAR β disociace s BCL-6 je antinflamatorní, asociace je proinflamatorní.

V oblasti lipidového metabolizmu PPAR β může snižovat hladinu triglyceridů zvýšením eliminace VLDL (very low density lipoprotein). PPAR β agonisté zvyšují výrazně hladinu HDL-cholesterolu, snižují LDL-cholesterol, triglyceridy a inzulin. Výzkum aterogenity triglyceridů prohloubilo poznání, že PPAR β je také receptorem pro vstup VLDL (na triglyceridy bohatých částic) do makrofágů.

Tyto efekty jsou potenciálně velmi zajímavé, klinicky použitelné není v léčbě dyslipidemií a aterosklerózy zatím žádná konkrétní látka.

Nejpodrobněji jsou popsány vztahy PPAR β ke kolorektálnímu karcinomu. Hraje pravděpodobně důležitou úlohu v tzv. β kateninové cestě uplatňující se u polypózní adenomatózy střeva. Bylo také opakovaně prokázáno, že klinicky známý a opakovaně popsaný efekt nesteroidních antirevmatik na prevenci kolorektálního karcinomu lze připsat právě supresi PPAR β těmito léky.

Zajímavá je role PPAR β v tukové tkáni. PPAR β stimulace v experimentu zvyšuje oxidaci mastných kyselin a snižuje jejich ukládání. Aktivace β receptorů vede k zvýšenému spalování energie a utilizaci mastných kyselin nejen v tukové tkáni, ale i v příčně pruhovaném svalu. Myš s knockoutovaným receptorem β (PPAR β –/– myš) je náchylná k dietně indukované obezitě.

PPAR γ se jak známo podílejí na vzniku jaterní steatózy. Je zajímavé, že PPAR β naopak podporují odstranění tuku z jater. Aktivace PPAR β má tak nepochybný vztah k fibroprodukci. PPAR β mají také zcela nepochybný stimulační vliv na vznik a rozvoj hepatocelulárního karcinomu.

Polymorfizmy PPAR β

U několika polymorfizmů, např. +294/C, byl prokázán vztah k hladině cholesterolu a ateroskleróze. Žádný z polymorfizmů neměl vztahy ke kolorektálnímu karcinomu.

Velmi zajímavé skutečnosti byly prezentovány v roce 2003 o vzácném genotypu PPAR β CC. Diabetici i nediabetici s tímto genotypem mají vyšší aterogenní index. Pacientům byl nabrán vzorek krve na určení genotypu a následně byli sledování 6 let. Těm diabetikům, kterým byl nasazen inzulin, se při tomto genotypu zhoršil aterogenní index a mortalita. Byla takto náhodně objevena vzácná skupina pacientů, kterým inzulin prokazatelně škodí [podrobně v 3].

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že ovlivnění PPAR může v budoucnosti hodně změnit dermatologii. Některé jednotky, jako například alergické, budou pravděpodobně léčeny jen krátkodobě, a proto snad i klinické testování může být kratší, než je tomu u klasických léků ovlivňujících PPAR, které mají komplexní efekty v celém organizmu a obavy jsou zejména z jejich možných onkologických efektů.

Léčba stimulací PPAR v dermatologii se tedy bude pravděpodobně týkat zejména 3 skupin onemocnění – hojení kožních defektů, tlumení zánětu u alergických onemocnění a tlumení proliferace u idiopatických onemocnění např. typu psoriázy.

Tyto efekty povedou k dalšímu rozvoji využívání stimulátorů PPAR β. Efekty na tuto třídu PPAR jsou však perspektivní i jako komplexní léčba a prevence dalších nemocí aterosklerózy, obezity a nádorových onemocnění.

Literatura

1. Compe E, Egly JM. The DNA rapid/transcription factor TFIIH controls the transactivation by the peroxisome proliferator-activated receptors. Proceedings of 2nd International symposium on PPARs. Florencie: Fondazionne Giovanni Lorenzini 2003: 12.
2. Di-Poi N, Michalik L, Tan NS et al. The anti-apoptotic role of PPAR β contributes to efficient skin wound healing. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 85: 257–265.
3. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a jaderné receptory PPAR. Praha: Grada Publishing 2005.
4. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. Br J Dermatol 2003; 149: 229–236.
5. Pershadingh HA et al. Novel PPSR γ ligands for topical treatment of inflamamatory and proliferative diseases of skin. Proceedings of 2nd International symposium on PPARs. Florencie: Fondazionne Giovanni Lorenzini 2003: 11.
6. Ruhl R et al. Inhibition of IGE production by PPAR ligands. Proceedings of 2nd International symposium on PPARs. Florencie: Fondazionne Giovanni Lorenzini 2003: 45.
7. Shulman AI, Mangelsdorf DJ Retinoid X Receptor Heterodimers in the Metabolic syndrome. N Engl J Med 2005; 353: 604–615.
8. Smuth M et al. Differentiation and lipid accumulation in PPAR γ treated keratinocytes. Proceedings of 2nd International symposium on PPARs. Florencie: Fondazionne Giovanni Lorenzini 2003: 12.
9. Tan NS et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-β as a target for wound healing drugs: what is possible? Am J Clin Dermatol 2003; 4: 523–530.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 19. 8. 2005
Přijato k otištění: 19. 8. 2005