

Łukasz Dobrek

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Farmakologii

AGONIŚCI RECEPTORÓW AKTYWOWANYCH PROLIFERATORAMI PEROKSYDOMÓW W FARMAKOTERAPII. OBECNE ZNACZENIE I PERSPEKTYWY ZASTOSOWANIA

Autor korespondencyjny:

Łukasz Dobrek, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Farmakologii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: xlukaszx@onet.eu

Streszczenie

Receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (ang. *peroxisome proliferators-activated receptors*, PPAR), występujące w trzech zasadniczych izoformach (α , β/δ oraz γ), są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi uczestniczącymi w przemianach metabolicznych lipidów oraz glukozy. Receptory te są punktem uchwytu fibratów (będących agonistami PPAR- α), stosowanych w farmakoterapii hipertrójglicydemii, oraz tiazolidinedionów – glitazonów (wpływających na PPAR- γ) wykorzystywanych jako leki hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2. Trwają prace nad nowymi związkami o charakterze podwójnych agonistów receptorów PPAR- α/γ (glitazarów) lub nad związkami wykazującymi agonistyczny wpływ w stosunku do receptorów PPAR- γ oraz błonowych receptorów typu 1 dla wolnych kwasów tłuszczowych FFAR1 (ang. *free fatty acid receptors 1*). Wpływ na PPAR, wyrażający się właściwościami przeciwzapalnymi, przeciwmiażdżycowymi i przeciwnotworowymi, wykazują także inne związki, jak statyny, sartany lub niesterydowe leki przeciwzapalne, co poszerza ich dotychczasowy opis farmakodynamiczny. Można zatem stwierdzić, iż agonistyczny wpływ na receptory

PPAR jest istotnym elementem mechanizmu działania wielu leków, zarówno tych już stosowanych w farmakoterapii, jak i nowych związków, będących obecnie w fazie badań eksperymentalnych i klinicznych.

Słowa kluczowe: receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR), fibraty, tiazolidinediony, agoniści PPAR

Wprowadzenie.

Zarys fizjologii peroksysomów i receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów

W 1974 r. belgijscy uczeni Christian de Duve oraz Albert Claude wraz z amerykańskim badaczem George'em E. Palade otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za całokształt swoich prac poświęconych „mikrociałom” komórkowym zawierającym katalazę i peroksydazę. Struktury te, scharakteryzowane przez wspomnianych badaczy jako nowe organella komórkowe i oficjalnie nazwane peroksysomami, zostały opisane po raz pierwszy w roku 1954 [1].

Najwcześniej odkrytą i jedną z najważniejszych funkcji peroksysomów jest inaktywacja nadtlenu wodoru i reaktywnych form tlenu (RFT), realizowana za pomocą zestawu enzymów antyoksydacyjnych (katalaza, dysmutaza nadtlenkowa, peroksydaza glutationu). Jednakże peroksysomy są miejscem licznych innych przemian metabolicznych – wykazano, iż zachodzi w nich ponad 50 reakcji biochemicznych, realizowanych autonomicznie lub we współpracy z innymi strukturami komórkowymi, zwłaszcza mitochondriami [2,3]. W peroksysomach zidentyfikowano, jak dotąd, 87 białek uczestniczących w zarówno anabolicznych, jak i katabolicznych przemianach różnorodnych cząsteczek, a wśród nich około 62% białek peroksysomalnych jest zaangażowanych w procesy utleniania (β -oksydacji) kwasów tłuszczowych [1]. Stąd kolejną obok detoksyfikacji nadtlenu wodoru i RFT istotną funkcją peroksysomów jest ich udział w metabolizmie lipidów. W peroksysomach zachodzi między innymi synteza fosfolipidów (plazmalogenów mieliny), cholesterolu, nienasyconych kwasów tłuszczowych (np. dokozaheksaenowego), jak i β -oksydacja długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (zawierających 24 atomy węgla – jak lignocerynowy, lub 26-węglowych – jak cerotowy) do fragmentów 8-węglowych eksportowanych do cytoplazmy i mitochondriów, α -oksydacja metylo- lub hydroksypodstawionych kwasów tłuszczowych, metabolizm kwasów żółciowych, degradacja leukotrienów [4]. Peroksysomy są zatem wielofunkcyjnymi elementami komórkowymi, których zaburzenia (ilościowe – powodowane ich upośledzoną biogenezą w komórce, lub jakościowe – uwarunkowane izolowanym lub złożonym defektem białek wchodzących w skład peroksysomów) doprowadzają do rozwoju chorób peroksysomalnych o złożonym obrazie klinicznym, co wynika z upośledzenia różnych szlaków biochemicznych w różnych narządach [1].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, iż liczba peroksysomów i nasilenie procesów β -oksydacji w komórkach wątroby gryzoni znacznie rośnie pod wpływem pewnych związków podawanych badanym zwierzętom laboratoryjnym. Związki te zostały nazwane proliferatorami peroksysomów. Mechanizm tego zjawiska pozostawał nieznany do roku 1990, kiedy opisano, iż proliferatory peroksysomów indukują aktywność receptorów, będących czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi syntezę i aktywność peroksysomów. Receptory te należą do nadrodziny receptorów jądrowych, obejmującej również receptory hormonów tarczycy, witaminy D lub kwasu retinowego [5]. Stąd do powszechnego użycia weszła nazwa „receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów” (ang. *peroxisome proliferators-activated receptors*, PPAR), choć zaznaczyć należy, iż w ludzkich komórkach, w przeciwieństwie do badań doświadczalnych, agoniści PPAR nie powodują proliferacji peroksysomów, lecz jedynie nasilenie ich aktywności [6]. Nazwa PPAR ma zatem znaczenie historyczne.

PPAR, jako czynniki transkrypcyjne, wywierają regulujący wpływ na aktywność docelowych genów. Mechanizm działania receptorowego PPAR jest złożony i obejmuje kilka etapów. W pierwszym z nich dochodzi do interakcji pomiędzy nieaktywną formą PPAR a białkiem szoku cieplnego HSP72, w wyniku której następuje fosforylacja i przejście PPAR w formę aktywną, tworzącą heterodimer z kolejnym czynnikiem transkrypcyjnym – receptorem retinoidu X (RXR). Białko to jest aktywowane endogennie przez izomer 9-cis kwasu retinowego, powstającego w toku przemian witaminy A. Powstanie heterodimeru PPAR/RXR umożliwia związaną się tej struktury z fragmentem DNA nazywanym elementem odpowiedzi na proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator responsive element*, PPRE). Pod nieobecność agonistów PPAR, kompleks PPAR/RXR jest związany z korepresorami, wiążącymi deacetylazę histonową, prowadząc do finalnej represji genu. Natomiast związaną endo- lub egzogenne agonisty PPAR powoduje zmiany konformacyjne kompleksu PPAR/RXR w miejscu PPRE, z następowym oddysocjowaniem korepresorów, a przyłączeniem koaktywatorów. Finalnie dochodzi do dekondensacji chromatydu oraz zainicjowania transkrypcji docelowego genu [7,8].

Dotychczas odkryto trzy zasadnicze izoformy receptorów PPAR: α , β/δ oraz γ , wykazujące różny stopień ekspresji w poszczególnych tkankach oraz różny stopień kontroli procesów metabolicznych wspomnianych powyżej. PPAR- α jest zbudowany z 468 reszt aminokwasowych, natomiast izoformy β/δ oraz γ z odpowiednio 441 i 479 aminokwasów. W strukturze wszystkich receptorów PPAR można wyróżnić sześć (A–F) fragmentów organizujących się w funkcjonalne domeny (w tym domenę C wiążącą się z DNA oraz domeny E–F będące „kieszenią” wiążącą ligand) [8].

PPAR- α są zlokalizowane przede wszystkim w wątrobie, sercu lub nerkach, a aktywacja tego podtypu receptora jest związana z mitochondrialną i pe-

roksosomalną regulacją przemian lipidów (transport i przemiany kwasów tłuszczowych, β -oksydacja, synteza ciał ketonowych) [6–8].

PPAR- β/δ to receptory wykazujące niewielkie międzygatunkowe różnice strukturalne. Izomer β został pierwotnie wyizolowany z oocytu żaby, natomiast δ został wykryty u myszy i innych ssaków. Późniejsze badania wykazały, iż podtyp δ jest ortologiem β i że jest to zasadniczo ten sam podtyp receptora. PPAR- β/δ są zlokalizowane w wielu tkankach z równomierną gęstością, jednak mimo ich powszechnej obecności, dokładna rola fizjologiczna PPAR- β/δ pozostaje nieznana. Dotychczasowe badania potwierdziły udział PPAR- β/δ (podobnie jak PPAR- α) w przemianach lipidów, z dodatkowymi przesłankami wskazującymi na udział PPAR- β/δ w termogenezie, homeostazie energetycznej, w proliferacji keratynocytów i procesach gojenia się ran.

PPAR- γ jest izotypem obecnym głównie w tkance tłuszczowej, jelicie grubym, nerkach i mięśniach szkieletowych. Główną funkcją, jaką przypisuje się PPAR- γ , jest regulacja adipogenezy i procesu różnicowania preadipocytów w dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej. PPAR- γ , regulując poziom wolnych kwasów tłuszczowych, odgrywa także rolę w uwrażliwianiu komórek na insulinę. PPAR- γ są również zaangażowane w proliferację, różnicowanie i przeżywalność innych niż adipocyty komórek – ligandy PPAR- γ były opisywane jako czynniki hamujące wzrost oraz indukujące apoptozę komórek, w tym komórek nowotworowych [7,8].

Związki wpływające na PPAR

Ligandami PPAR są związki zarówno endo-, jak i egzogenne. Do pierwszej grupy zaliczyć można kwasy tłuszczowe (zwłaszcza nienasycone) oraz pochodne kwasów tłuszczowych, jak eikozanoidy (zwłaszcza prostaglandyny i leukotrieny) lub utlenione pochodne OXY-LDL. Właściwości agonistyczne w stosunku do PPAR wykazano także dla wybranych substancji pochodzenia roślinnego, zwłaszcza dla związków czynnych wchodzących w skład olejków eterycznych (karwakrol, tymol, geranylgeraniol) oraz flawonoidów (kemferol, kwercetyna) [7]. Badania fitofarmakologiczne wykazały, iż ekstrakty sporządzane z powszechnie występujących w terapii roślin (np. dyni, melisy lekarskiej, morwy białej lub cynamonowca) pobudzają PPAR- α . Składniki czynne imbiru lekarskiego i żeń-szenia pobudzają natomiast PPAR- γ . Obserwacje te stanowią dodatkowy asumpt do kontynuowania poszerzonych badań nad przydatnością preparatów sporządzanych na bazie wspomnianych roślin w leczeniu zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza dyslipidemii i cukrzycy [9,10]. Jednak najważniejszymi znanymi egzogennymi agonistami PPAR są leki, używane obecnie w leczeniu schorzeń metabolicznych: fibraty, będące lekami hipolipemicznymi, oraz tiazolidinediony (glitazony), będące doustnymi lekami hipoglikemizującymi stosowanymi w farmakoterapii cukrzycy typu 2 [7,8].

Fibraty

Historia fibratów rozpoczyna się wraz z odkryciem w 1962 r. klofibratu. W kolejnych latach stworzono klofenapat, będący pochodną klofibratu o większej skuteczności hipolipemicznej, jednak zarazem o większym potencjale hepatotoksyczności, co spowodowało wycofanie tego związku z dalszych badań. Kolejne prace nad modyfikacją struktury wiodącej fibratów doprowadziły do wprowadzenia w 1974 r. fenofibratu, charakteryzującego się lepszym profilem farmakokinetycznym w porównaniu z poprzednikiem. Lata 80. ubiegłego wieku to wprowadzenie gemfibrozilu w USA oraz bezafibratu i ciprofibratu w Europie [11]. Dane z licznych badań wskazują, iż przewlekła terapia fibratami zmniejsza osoczowy poziom bogatych w trójglicerydy lipoprotein frakcji VLDL o około 30–50%, czemu towarzyszy zwiększenie frakcji HDL o około 5–15% [12]. Leki te zmniejszają frakcję LDL (choć z mniejszym stopniem w porównaniu do statyn), nasilając przekształcanie wybitnie aterogennych, tzw. małych, gęstych LDL do postaci prawidłowych [13]. Z uwagi na wywoływaną normalizację lipidogramu, fibraty są zalecane u pacjentów z aterogenną hiperlipidemią, obserwowaną u osób z cukrzycą, zwłaszcza skorelowaną z otyłością brzuszną i nadciśnieniem tętniczym w zespole metabolicznym [12–14]. Opisane hipolipemiczne efekty fibratów są również wynikiem ich agonistycznego wpływu na receptory PPAR- α , co prowadzi do zmian aktywności genów kontrolujących przemianę lipidów. Dochodzi do wzrostu ekspresji genów kodujących lipazę lipoproteinową (hydrolizującą trójglicerydy chylomikronów i VLDL), syntazę acylo-CoA, białka transportowe umożliwiające dokomórkowy transport wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids*, FFA), białek zaangażowanych w proces β -oksydacji, jak również derepresji genów kodujących izoformy apolipoproteiny A, wchodzącej w skład HDL. Zmiany aktywności genów indukowane przez fibraty za pośrednictwem PPAR- α są plejotropowe i obejmują również pozahipolipemiczne efekty, związane ze stabilizacją blaszki miażdżycowej. Efekt ten uwarunkowany jest działaniem przeciwzapalnym (wskutek zahamowania migracji makrofagów i syntezy wielu prozapalnych mediatorów, jak NF- κ B, MCP-1 – głównego białka chemoatraktantowego dla monocytów, CRP lub TNF- α), zmniejszeniem stężenia i wykrzepiania fibrynogenu i nasilaniem fibrynolizy [12–15].

Zastosowanie fibratów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podobnych do tych obserwowanych po statynach, z najgroźniejszą, lecz w praktyce rzadką (około 1% pacjentów) miopatią i rabdomiolizą, prowadzącą potencjalnie do mioglobinurii i ostrego uszkodzenia nerek. Ryzyko takie jest największe u pacjentów leczonych gemfibrozylem, a następnie bezafibratem, fenofibratem i ciprofibratem, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej ze statynami [16]. Z uwagi jednak na fakt, iż hiperlipidemia występująca u pacjentów z zespołem metabolicznym ma najczęściej charakter mieszany, terapia hipolipemiczna musi mieć charakter kombinowany, stąd zalecanym postępowaniem zmniejszającym ryzyko wystąpienia miopatii jest podawanie fibratu w godzi-

nach porannych, natomiast statyny – wieczornych [17,18]. Należy także zaznaczyć, iż uszkodzenie mięśni w wyniku interakcji fibratu i statyny jest najmniejsze dla jednego z najnowszych przedstawicieli fibratów – kwasu fenofibrynowego (metabolitu fenofibratu) [15]. Z wyjątkiem najistotniejszej miopatii, fibraty są lekami względnie bezpiecznymi, a ich zastosowanie wiąże się z wystąpieniem relatywnie niewielkiej liczby innych działań niepożądanych. W trakcie terapii obserwowano przemijającą hiperkreatyninemię oraz hiperhomocysteinemię, lecz nieosiągające wartości związanych z ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek oraz kamicą żółciową [17,18].

Tiazolidinediony

Tiazolidinediony (glitazony) to leki będące agonistami PPAR stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2. Rozwój tej grupy leków był ściśle związany z fibratami – prekursorem tiazolidinedionów był analog klofibratu: ciglitazon, który w latach 80. ubiegłego wieku został wycofany z uwagi na znaczną hepatotoksyczność. Kolejnym glitazonem wprowadzonym na rynek farmaceutyczny w USA był troglitazon, również wycofany (w roku 2000), nierejestrowany w Europie. Pioglitazon i rosiglitazon pojawiły się w USA w 1999 r., a w Europie – rok później. Rosiglitazon został wycofany w Unii Europejskiej w 2010 r. z uwagi na wzrastającą liczbę doniesień, iż korzyści nie przeważają nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku – zanotowano zwiększone występowanie epizodów udaru mózgu i zawału mięśnia serca. W USA lek został wycofany z monoterapii i jest stosowany (z zachowaniem szczególnego nadzoru) tylko u wybranych pacjentów niereagujących zadawalająco na inne leki hipoglikemizujące. W Polsce jedynym obecnie zarejestrowanym glitazonem jest pioglitazon [19]. Tiazolidinediony są agonistami PPAR- γ , zlokalizowanymi głównie w tkance tłuszczowej, nasilającymi wychwyt wolnych kwasów tłuszczowych i stymulującymi lipogenezę. Ponadto, związki te uwrażliwiają tkanki obwodowe na insulinę i zmniejszają insulinooporność, nie zwiększając istotnie wydzielania insuliny. Efekty te zależą od derepresji genów kodujących przENOŚniki glukozy typu 4 (GLUT-4) oraz gluko-kinazę, jak również wynikają z nasilenia auto- i parakrynej aktywności tkanki tłuszczowej w zakresie syntezy adiponektyny poprawiającej interakcję insuliny z jej receptorem (przy zmniejszaniu syntezy adiponektyn o działaniu przeciwnym, jak rezystyna i TNF- α) [20–22]. Klinicznie, wpływ na parametry lipidowe poszczególnych glitazonów jest niejednoznaczny. O ile podczas terapii zarówno rosiglitazonem, jak i pioglitazonem obserwowano umiarkowane zmniejszenie osoczowego stężenia trójglicerydów, o tyle w przypadku rosiglitazonu efektowi temu towarzyszył wzrost całkowitego stężenia cholesterolu, jak i obydwu frakcji LDL i HDL. Pioglitazon wydaje się nie wywierać istotnego wpływu na stężenie cholesterolu [23].

Kwestia udowodnionej i niebudzącej wątpliwości skuteczności tiazolidinedionów w poprawie profilu glikemicznego u pacjentów z izolowaną cukrzycą

typu 2 lub zespołem metabolicznym musi być jednak rozpatrywana w kontekście doniesień o ich istotnych działaniach niepożądanych. Jako najważniejsze wskazać należy uogólnione obrzęki obwodowe (zwłaszcza kończyn dolnych – u około 7% pacjentów; część doniesień mówi o wystąpieniu *anasarca* u nawet około 16% pacjentów z cukrzycą przyjmujących glitazony), wtórnie przyczyniające się również do zmniejszenia wartości hematokrytu wskutek hemodylucji [24,25]. Pozostałe działania niepożądane glitazonów to: wzrost masy ciała (2–5% pacjentów), uwarunkowany zarówno odkładaniem lipidów, jak i retencją płynów wskutek zwiększenia resorpcji sodu w kanalikach proksymalnych i dystalnych oraz zwiększonym wchłanianiem wody w mechanizmie zależnym od akwaporyn w kanalikach dystalnych i zbiorczych [26], hipertrofia i niewydolność mięśnia serca (częstość szacowana na 0,25–0,45% pacjentów z cukrzycą na rok), zaburzenia okulistyczne pod postacią obrzęku plamki żółtej [24,25]. Glitazony wywierają również charakterystyczny wpływ na tkankę kostną, prowadzący do zwiększenia ryzyka złamań. Mechanizm niekorzystnej przebudowy tkanki kostnej zależy od zaburzenia równowagi pomiędzy osteoblastami i osteoklastami, z przewagą procesów kościogubnych [24]. Stwierdzono, iż zarówno osteoklasty, wywodzące się z komórek hematopoetycznych linii monocytowo-makrofagowej, jak i osteoblasty z tkanki mezenchymatycznej, posiadają receptory PPAR- γ (a zatem punkt uchwytu dla glitazonów). Ponadto, badania wykazały nasilenie apoptozy dojrzałych osteocytów, a efekt ten był dawkowo zależny zarówno dla rosiglitazonu, jak i pioglitazonu [27,28]. Na marginesie należy również zaznaczyć ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji farmakokinetycznych dla pioglitazonu, metabolizowanego głównie przez cytochrom CYP3A4, który odpowiada za biotransformację wielu innych, jednocześnie stosowanych u pacjenta klas leków. Ryzyko takie praktycznie nie istnieje dla rosiglitazonu, który jest metabolizowany niemal wyłącznie przez CYP2C8 [23,29]. Podsumowując, należy zatem stwierdzić, iż mimo farmakologicznych i patofizjologicznych przesłanek uzasadniających szerokie wprowadzenie tiazolidinedionów do farmakoterapii cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego, zwłaszcza jako leków zmniejszających ryzyko i progresję powikłań angiopatycznych, ich rzeczywista obecna pozycja jest drugorzędna, a ocena bezpieczeństwa ich stosowania wymaga dalszych badań.

Prace nad nowymi lekami wykorzystującymi mechanizm agonistycznego wpływu na PPAR

Nowe kierunki badań nad związkami wywierającymi działanie farmakologiczne poprzez wpływ na PPAR obejmują prace nad nowymi fibratami i tiazolidinedionami oraz poszukiwanie „podwójnych agonistów” podtypów PPAR α i γ . Ponadto, w przypadku wybranych znanych klas leków, jak statyny, antagoniści receptorów AT1 dla angiotensyny II (sartany) lub niesterydowe leki przeciwzapalne, nowe badania pozwoliły na ujawnienie ich dodatkowego aspektu farma-

kodynamicznego, polegającego na wpływie tych związków na PPAR, co ma być odpowiedzialne za część obserwowanych efektów terapeutycznych tych leków.

Prace nad nowymi związkami farmakologicznymi z klasy fibratów koncentrują się na syntezie substancji cechujących się pożądanymi cechami farmakokinetycznymi, przy poprawie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do obecnie stosowanych związków z tej klasy. Obiecujące wyniki otrzymano dla pochodnych chemicznych zawierających ugrupowania indolowe i chalconowe [30] oraz dla amidowych pochodnych struktury wiodącej opartej na układzie naftalenu [31].

Wśród nowych tiazolidinedionów – agonistów PPAR- γ – wymienić należy riwoglitazon. Związek ten powodował zmniejszenie odsetka glikozylowanej hemoglobiny o najwyższą wartość ze wszystkich badanych dotychczas tiazolidinedionów, co powoduje, iż wiąże się z nim duże nadzieje kliniczne. Jednak i riwoglitazon nie jest pozbawiony działań niepożądanych typowych dla pozostałych glitazonów wspomnianych powyżej – trwają badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tego związku w perspektywie długotrwałego stosowania [32].

Kolejnym przedstawicielem tiazolidinedionów jest balaglitazon, będący obecnie w trakcie badań klinicznych zarówno w USA, jak i Europie. W przypadku balaglitazonu wykazano lepszy profil bezpieczeństwa, związany z mniejszym ryzykiem występowania retencji płynów, uogólnionych obrzęków, niewydolności serca oraz zmian osteoporotycznych w porównaniu do obecnie stosowanego pioglitazonu, przy podobnej do niego skuteczności [33,34]. Z uwagi na fakt, iż z punktu widzenia farmakodynamiki balaglitazon jest częściowym agonistą PPAR- γ , cechującym się powinowactwem chemicznym w stosunku do PPAR- γ , lecz niepełną aktywnością wewnętrzną, można klasyfikować ten związek jako modulator PPAR- γ , na wzór częściowych agonistów („modulatorów”) receptorów estrogenowych (na przykład raloksyfenu) [35]. Odkrycie balaglitazonu inicjuje zatem nową, unikatową klasę związków – selektywnych modulatorów PPAR- γ .

Prowadzone są również badania oceniające efekty działania związków będących jednocześnie agonistami PPAR- γ oraz błonowych receptorów typu 1 dla wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids receptor 1*, FFAR1). Receptory te stanowią nowy, atrakcyjny punkt uchwytu działania farmakologicznego w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ skutkiem ich pobudzenia jest nasilenie egzocytozy insuliny z komórek β wysp trzustkowych. Uogólniając, wolne kwasy tłuszczowe (FFA) bezpośrednio nasilają sekrecję insuliny poprzez ingerencję w wewnątrzkomórkowe szlaki i zmniejszenie β -oksydacji, co skutkuje nasileniem przemian w kierunku syntezy trójglicerydów. W trakcie przemian FFA i TG powstają również pośrednie związki o charakterze sygnałowym dla procesu sekrecji insuliny, jak długołańcuchowe acylo-CoA oraz mono- i diacyloglicerole. FFA zwiększają również aktywność endokrynną komórek β w mechanizmie receptorowym – pobudzają błonowe receptory FFAR1 sprzężone z białkiem G.

Wynikiem interakcji FFA/FFAR1 jest aktywacja fosfolipazy C oraz zwiększenie hydrolizy difosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) do IP3 (inozytolotrójfosforanu) oraz DAG (diacyloglicerolu), stanowiących tzw. wewnątrzkomórkowe drugie przekaźniki, nasilające aktywność kinazy białkowej C. Finalnym efektem jest fosforylacja białek kanałów wapniowych siateczki endoplazmatycznej, z następowym wzrostem stężenia wapnia wewnątrz komórek β trzustki. Wzrastające wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia zaburza wartość potencjału błonowego oraz aktywuje rianodynowe kanały wapniowe w pęcherzykach zawierających insulinę, prowadząc do ich integracji z błoną komórkową i egzocytozy ich zawartości do przestrzeni pozakomórkowej [36–38]. Wspomniany mechanizm jest częściowo podobny do tego obserwowanego dla hipoglikemizujących sulfonilomoczników, również nasilających wydzielanie insuliny, zatem badane obecnie leki będące podwójnymi agonistami PPAR- γ oraz FFAR1 mają łączyć w swoim opisie farmakodynamicznym właściwości zarówno tiazolidinedionów – zmniejszających zjawisko insulinooporności, jak i związków nasilających sekrecję insuliny. Darwish i wsp. [39] opisali dziewięć związków, które wśród 19 badanych wykazywały zadawalające oczekiwane efekty farmakologiczne, a dwa z nich (z podstawnikami benzimidazolowymi oraz bifenyłowymi) cechowały się najbardziej pożądanymi wartościami powinowactwa receptorowego do obydwu typów PPAR- γ /FFAR1 w zakresie niskich stężeń i zostały skierowane do dalszych etapów badań przedklinicznych.

Kolejną ciekawą koncepcją farmakologiczną jest poszukiwanie związków będących również podwójnymi agonistami, lecz obydwu podtypów receptorów PPAR- γ oraz PPAR- α . Takie związki mają łączyć działanie fibratów oraz klasycznych tiazolidinedionów, zatem winny wywierać równoległe efekty hipoglikemizujące oraz hipolipemiczne. Zgodnie z farmakologiczną charakterystyką fibratów i glitazonów, podwójni agonisci PPAR- γ/α powinni wykazywać również szerokie działanie plejotropowe, związane z potęgowaniem właściwości przeciwzapalnych i stabilizowaniem blaszki miażdżycowej oraz zmniejszaniem stresu oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, które są mediuwane przez oba podtypy receptorów [40–42]. Mechanizmy leżące u podstaw tych efektów są związane ze zmniejszeniem syntezy prozapalnych mediatorów, śródbłonkowych białek adhezyjnych, zmniejszeniem dynamiki procesu migracji i chemotaksji komórkowej oraz hamowaniem zmiany fenotypu mięśni gładkich z kurczącego na syntetyzujący [43–46]. Część badań wskazuje również na hamowanie układu kinaz Rho, indukowanie śródbłonkowej syntezy tlenu azotu oraz na bezpośrednie blokowanie naczyniowych kanałów wapniowych [47–52]. Równoległe pobudzenie obu podtypów receptorów PPAR α i γ , zgodnie z przedstawionymi przesłankami farmakologicznymi i patofizjologicznymi, winno zatem również wyrażać się w działaniu przeciwmiażdżycowym, hipotensyjnym, zmniejszaniu hipertrofii serca oraz w poprawie tolerancji serca na niedokrwienie, co daje podstawy do postawienia tezy o istotnym zmniejszeniu

ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów poddawanych terapii PPAR- γ/α . Wśród badanych związków o charakterze podwójnych agonistów PPAR- γ/α wymienić należy: farglitazar, tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, saroglitazar, chiglitazar, naveglitazar, ragaglitazar, imiglitazar oraz inne związki, jak pochodne 5-podstawionego kwasu 2-benzyloaminobenzoowego lub oksymy/amidy kwasu β -fenylopropionowego (etanokarboksylowego) [40–42]. Prowadzone badania kliniczne zweryfikowały jednak początkowy entuzjazm oparty na czysto teoretycznej ocenie podwójnych agonistów PPAR- γ/α , wskazując na występowanie działań niepożądanych, podobnych do tych obserwowanych dla tiazolidinedionów oraz dodatkowych, unikatowych dla tej grupy badanych związków, jak leukopenia, anemia lub rozwój raka urotelialnego pęcherza moczowego [40–42]. W części przypadków obserwowane działania niepożądane były na tyle istotne, iż stały się przyczyną przedwczesnego zakończenia prowadzonych badań klinicznych i wycofania ocenianego związku z dalszych etapów (np. w przypadku muraglitazaru, tesaglitazaru, naveglitazaru, ragaglitazaru czy imiglitazaru). Z uwagi na konieczność prowadzenia dalszych badań jednoznacznie oceniających stosunek korzyści do ryzyka należy oczekiwać, iż wprowadzenie podwójnych agonistów PPAR- γ/α (glitazarów) do powszechnej praktyki klinicznej nie nastąpi w najbliższym czasie.

Wpływ na PPAR jako dodatkowy aspekt farmakodynamiki sartanów, statyn oraz niesterydowych leków przeciwzapalnych

Na marginesie należy wspomnieć, iż w przypadku niektórych klas leków o – jak się wydawało – dobrze scharakteryzowanej farmakodynamice, jak sartany, statyny lub niesterydowe leki przeciwzapalne, nowe badania ujawniły również ich wpływ na receptory PPAR, a część efektów farmakologicznych wywoływanych przez te leki może również wynikać ze wspomnianego działania receptorowego.

Telmisartan – antagonistą receptorów AT1 dla angiotensyny II – jest również częściowym agonistą PPAR- γ monocytów, a pobudzenie tego receptora powoduje zahamowanie ekspresji genu kodującego główne białko chemoatraktantowe (chemotaktyczne) monocytów [53]. Ponadto, w badaniach eksperymentalnych telmisartan poprzez wpływ na PPAR- γ zmniejszał włóknienie i przebudowę struktury tkankowej wątroby wskutek zahamowania hepatocytarnego czynnika wzrostowego [54]. Ujawnione dodatkowe właściwości telmisartanu pozwalają zatem na przypisanie temu związkowi również działania przeciwmiażdżycowego i stabilizującego blaszkę miażdżycową wskutek zmniejszania naciekania komórkowego zmiany miażdżycowej [53,54] i umożliwiają dalsze prowadzenie badań nad potencjalnym zastosowaniem telmisartanu w leczeniu zwłóknienia wątroby [55,56].

Statyny są związkami obniżającymi osoczowe stężenie cholesterolu w wyniku specyficznego i kompetycyjnego hamowania reduktazy HMG-CoA w kluczowym punkcie biochemicznej syntezy cholesterolu, na etapie syntezy mewa-

lonianu. Zahamowanie wątrobowej syntezy cholesterolu zwiększa obwodowy klirens tego steroidu, co zmniejsza stężenie frakcji LDL, do czego przyczynia się również zahamowanie wątrobowej produkcji apolipoproteiny B100, wchodzącej w skład LDL. Statyny zwiększają także stężenie frakcji HDL oraz wykazują inne korzystne efekty sercowo-naczyniowe, niezależne od ich wpływu na parametry lipidowe, jak poprawa integralności śródbłonna naczyniowego, zmniejszanie i kontrolowanie reakcji zapalnej w świetle naczyń, hamowanie proliferacji mięśniówki gładkiej i procesu remodelingu naczyniowego [57,58]. Wzrastająca liczba doniesień sugeruje, iż część z tych efektów (zmniejszenie produkcji apoB100, wzrost HDL) jest mediowana przez agonistyczny wpływ statyn na PPAR- α , co ponadto wyjaśnia obserwowany, analogiczny do fibratów, wpływ wybranych związków z tej klasy (simwastatyna, prawastatyna, ceriwastatyna) na obniżanie stężenia trójglicerydów [59,60]. Agonistyczny wpływ na PPAR- α i PPAR- γ ma być również współodpowiedzialny za plejotropowe, przeciwzapalne efekty statyn, które wynikają między innymi z kontrolowania genów odpowiedzialnych za syntezę prozapalnych cytokin jak TNF- α i MCP-1 [59,61].

Receptory PPAR są również miejscem uchwytu niesterydowych (nieopioidowych) leków o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwgorączkowych i przeciwbólowych. Opis działania tej klasy leków ulega wciąż poszerzeniu, stąd powszechnie znany mechanizm blokady cyklooksygenazy (COX) staje się obecnie jednym z elementów złożonej farmakodynamiki tej klasy leków. Jednymi z pierwszych badań, które udowodniły receptorowy wpływ NLPZ na PPAR, były prace Lehmana i wsp. [62], którzy wykazali, iż indometacyna w obecności insuliny powoduje różnicowanie adipocytów poprzez aktywację PPAR- γ oraz PPAR- α . Szczegółowe badania wykazały, iż oprócz indometacyny inne leki z tej klasy, jak diklofenak, ibuprofen, fenoprofen oraz kwasu flufenamowy są agonistami lub częściowymi agonistami PPAR- γ [62,63]. Istotną obserwacją było wykazanie, iż ligandami PPAR- γ są tylko nieselektywne inhibitory COX-1/COX-2, w przeciwieństwie do selektywnych inhibitorów COX-2, niewykazujących zdolności agonizowania PPAR- γ [64]. Warto również podkreślić, iż istnieje wyraźny związek pomiędzy właściwościami przeciwzapalnymi NLPZ a wpływem na PPAR- α – stymulacja tego receptora zmniejsza ekspresję indukowalnej zapalnie izoformy COX-2 [8]. Ponadto, badania w dziedzinie eksperymentalnej onkologii wykazały kolejne, dotąd nieznanne, antyproliferacyjne właściwości NLPZ. Prace Wick i wsp. [65] ujawniły, iż sulindak hamował wzrost komórek niedrobnokomórkowego raka płuca, choć efekt ten wykazano przy stężeniach leku wyższych od tych wymaganych do zahamowania COX. Wyniki te sugerowały, iż u podłoża obserwowanych zmian leży odmienny od blokady COX mechanizm, zidentyfikowany następnie jako receptorowy wpływ sulindaku na PPAR- γ . Badania te dają podstawy do wysunięcia hipotezy o potencjalnej skuteczności i przydatności NLPZ jako związków cytostatycznych i wyznaczają obiecujący kierunek dalszych prac eksperymentalnych.

Związki wpływające na receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów wymieniono w tabeli 1 [7,40–42,66].

Tabela 1. Ligandy wpływające na receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (PPAR)

Typ liganda PPAR	Klasa związków	Przykłady związków
<u>Ligandy endogenne</u>		
Agoniści PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- β/δ	Kwasy tłuszczowe	arachidonowy, linolenowy, linolowy, erukowy, laurowy
	Eikozanoidy	prostaglandyna PGJ2, 15-deoksyprostaglandyna J2, leukotrieny LTB4
<u>Ligandy egzogenne</u>		
Agoniści PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- β/δ	Fitozwiązki – flawonoidy, olejki eteryczne	kwercetyna, kemferol, tymol, karwakrol, geranylgeraniol
Agoniści PPAR- α	Fibraty	klofibrat [#] , fenofibrat*, gemfibrozil, bezafibrat*, ciprofibrat*
Agoniści PPAR- γ	Tiazolidinediony (glitazony)	troglitazon [#] , ciglitazon [#] , rosiglitazon, pioglitazon*, riwoglitazon ^{&} , englitazon ^{&}
Częściowi agoniści PPAR- γ	„Modulatory PPAR- γ ”	balaglitazon ^{&} , halofenat ^{&} , metaglidazen ^{&} , telmisartan*
Podwójni agoniści PPAR- γ/α	Glitazary	netoglitazon ^{&} , farglitazar [#] , tesaglitazar [#] , muraglitazar [#] , aleglitazar ^{&} , chiglitazar ^{&} , naveglitazar [#] , ragaglitazar [#] , imiglitazar [#] , saroglitazar ^{&}
	Statyny	simwastatyna*, prawastatyna*, ceriwastatyna [#]
	Niesterydowe leki przeciwzapalne	indometacyna*, sulindak, diklofenak*, ibuprofen*, fenoprofen, kwas flufenamowy
Podwójni agoniści PPAR- γ /FFAR1		Na etapie badań eksperymentalnych; brak nazw międzynarodowych badanych związków

* dostępne na rynku farmaceutycznym w Polsce.

[#] wycofane z obrotu w Polsce i Europie w okresie rejestracyjnym lub wycofane z dalszych etapów badań klinicznych.

[&] na różnym etapie badań klinicznych.

Podsumowanie

Przedstawione powyżej pokrótce przesłanki farmakologiczne pozwalają na postawienie tezy, iż receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów są istotnym

punktem uchwytu wielu klas związków farmakologicznych, zarówno tych dobrze znanych i stosowanych w farmakoterapii, jak i nowo tworzonych ligandów, będących obecnie obiektem badań klinicznych i eksperymentalnych. Z uwagi na znaczenie PPAR w regulacji przemian metabolicznych lipidów i glukozy, jak i w kontroli wzrostu i różnicowania komórkowego oraz procesu zapalnego, należy oczekiwać, iż badania te z czasem pozwolą na wprowadzenie nowych związków działających poprzez wpływ na PPAR do powszechnej praktyki klinicznej.

Bibliografia

1. Stradomska TJ. *Choroby peroksysomalne*. *Pediatr Pol.* 2010; 85(2): 148–155.
2. van den Bosch H, Schutgens RBH, Wanders RJA, et al. *Biochemistry of peroxisomes*. *Annu Rev Biochem.* 1992; 61: 157–197.
3. Wanders RJ, Waterham HR. *Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited*. *Annu Rev Biochem.* 2006; 75: 295–332.
4. Stradomska TJ. *Peroksysomy – funkcje i zaburzenia metaboliczne*. *Post Bioch.* 2011; 57(2): 183–190.
5. Issemann I, Green S. *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators*. *Nature* 1990; 347: 654–650.
6. Ziouzenkova O, Perrey S, Marx N, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors*. *Current Atherosclerosis Reports* 2002; 4: 59–64.
7. Hojka A, Rapak A. *Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów. Właściwości antyproliferacyjne*. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2011; 65: 404–413.
8. Vamecq J, Latruffe N. *Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors*. *Lancet* 1999; 354: 141–148.
9. Huang THW, Kota BP, Razmovski V, et al. *Herbal or natural medicines as modulators of peroxisome proliferator-activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome*. *Basis Clin Pharmacol Toxicol.* 2005; 96: 3–14.
10. Huang THW, Teoh AW, Lin BL, et al. *The role of herbal PPAR modulators in the treatment of cardiometabolic syndrome*. *Pharmacol Res.* 2009; 60: 195–206.
11. Lalloyer F, Staels B. *Fibrates, glitazones and peroxisome proliferator-activated receptors*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 894–899.
12. Chapman MJ. *Fibrates: the therapeutic review*. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006; 6: 11–20.
13. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. *Zespół metaboliczny. Część III: postępowanie prewencyjne i terapeutyczne w zespole metabolicznym*. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2008; 62: 559–570.
14. Tenenbaum A, Fisman EZ. *Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction*. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 125–135.
15. Alagona P. *Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia*. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 351–362.

16. Knapik-Czajka M, Goździalska A., Gawędzka A, et al. *Jatrogenne miopatie indukowane wybranymi lekami hipolipemicznymi*. Farm Pol. 2010; 66(6): 431–436.
17. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. *Safety considerations with fibrate therapy*. Am J Cardiol. 2007; 99(6A): 3C–18C.
18. Brown WV. *Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy*. Am J Cardiol. 2007; 99(6A): 19C–21C.
19. Modzelewska A, Szelachowska M, Zonenberg A, et al. *Tiazolidinediony a insulinooporność*. Diabetol Prakt. 2002; 3(4): 219–225.
20. Greenfield JR, Chisholm DJ. *Thiazolidinediones – mechanism of action*. Austr Presr. 2004; 27: 67–70.
21. Hauner H. *The mode of action of thiazolidinediones*. Diabetes Metab Res Rev. 2002; 18(Suppl. 2): S10–S15.
22. Lehrke M, Lazar MA. *The many faces of PPAR γ* . Cell. 2005; 123: 993–997.
23. Bayley C, Day C. *Thiazolidinediones today*. Br J Diabetes Vasc Dis. 2001; 1: 7–13.
24. Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. *Thiazolidinediones: a 2010 perspective*. Perm J. 2010; 14(3): 64–72.
25. Consoli A, Formoso G. *Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus?* Diabetes Obes Metab. 2013; 15: 967–977.
26. Horita S, Nakamura M, Satoh N, et al. *Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention*. PPAR Res. 2015; 10.1155/2015/646423.
27. Mabileau G, Chappard D, Basle MF. *Cellular and molecular effects of thiazolidinediones on bone cells: a review*. Int J Biochem Mol Biol. 2011; 2(3): 240–246.
28. Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S. *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the control of bone metabolism*. Fundam Clin Pharmacol. 2007; 21: 231–244.
29. Schoonjans K, Auwerx J. *Thiazolidinediones: an update*. Lancet 2000; 355: 1008–1010.
30. Sashidhara KV, Dodda RP, Sonkar R, et al. *Design and synthesis of novel indole-chalcone fibrates as lipid lowering agents*. Eur J Med Chem. 2014; 81: 499–509.
31. Sashidhara KV, Palnati GR, Dodda RP, et al. *Discovery of amide based fibrates as possible antidyslipidemic and antioxidant agents*. Eur J Med Chem. 2012; 302–310.
32. Koffarnus RL, Wargo KA, Phillippe HM. *Rivaglitazone: a new thiazolidinedione for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Ann Pharmacother. 2013; 47: 877–885.
33. Agrawal R, Jain P, Dikshit SN. *Balaglitazone: a second generation peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma agonist*. Mini Rev Med Chem. 2012; 12(2): 87–97.
34. Henriksen K, Byrjalsen I, Qvist P, et al. *Efficacy and safety of the PPAR- γ partial agonist balaglitazone compared with pioglitazone and placebo: a phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy*. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 392–401.
35. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. *Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes*. Cell Metab. 2014; 20: 573–591.

36. Nolan C, Madiraju MSR, Delghingaro-Augusto V, et al. *Fatty acid signaling in the β -cell and insulin secretion*. *Diabetes* 2006; 55(Suppl. 2): S16–S23.
37. Tikhonova IG, Sum SC, Neumann S, et al. *Discovery of novel agonists and antagonists of the free fatty acid receptor one (FFAR-1) using virtual screening*. *J Med Chem*. 2008; 51(3): 625–633.
38. Kristinsson H, Bergsten P, Sargsyan E. *Free fatty acid receptor 1 (FFAR1/GRP40) signaling affects insulin secretion by enhancing mitochondrial respiration during palmitate exposure*. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 3248–3257.
39. Darwish KM, Salama I, Mostafa S, et al. *Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR γ /FFAR1 dual agonists*. *Eur J Med Chem*. 2016; 109: 157–172.
40. Rosenson RS, Wright RS, Farkouh M, et al. *Modulating peroxisome proliferator-activated receptors for therapeutic benefit? Biology, clinical experience and future prospects*. *Am Heart J*. 2012; 164: 672–680.
41. Balakumar P, Rose M, Ganti SS, et al. *PPAR dual agonists: are they opening Pandora's box?* *Pharmacol Res*. 2007; 56: 91–98.
42. Wright MB, Bortolini M, Tadayyon M, et al. *Minireview: challenges and opportunities in development of PPAR agonists*. *Mol Endocrinol*. 2014; 28: 1756–1768.
43. Staels B, Fruchart JC. *Therapeutic roles of peroxisome proliferator activated receptor agonists*. *Diabetes*. 2005; 54: 2460–2470.
44. Cabrero A, Laguna JC, Vazquez M. *Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002; 1: 243–248.
45. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, et al. *Obesity. Peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 28–40.
46. Alvarez de Sotomayor M, Mingorance C, Andriantsitohaina R. *Fenofibrate improves age-related endothelial dysfunction in rat resistance arteries*. *Atherosclerosis*. 2007; 193(1): 112–120.
47. Zhang YJ, Yang X, Kong QY, et al. *Effect of 15d-PGJ2 on the expression of CD40 and RANTES induced by IFN-gamma and TNF-alpha on renal tubular epithelial cells (HK-2)*. *Am J Nephrol*. 2006; 26: 356–362.
48. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al. *Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study*. *Am Heart J*. 2003; 10.1016/S0002-8703(03)00146-7.
49. Benkirane KF, Amiri QN, Diep M, et al. *PPAR gamma inhibits ANG II-induced cell growth via SHIP2 and 4E-BP1*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: H390–H397.
50. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit Rho/Rho kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2*. *Circ Res*. 2004; 95: e45–55.
51. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, et al. *Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 52–57.
52. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. *Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence?* *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2: 61–66.

53. Matsumura T, Kinoshita H, Ishii N, et al. *Telmisartan exerts antiatherosclerotic effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in macrophages*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 1268–1275.
54. Toyama K, Nakamura T, Kataoka K, et al. *Telmisartan protects against diabetic vascular complications in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, partially through peroxisome proliferator activated receptor-gamma-dependent activity*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 410: 508–513.
55. Yi ET, Liu RX, Wen Y, et al. *Telmisartan attenuates hepatic fibrosis in bile duct-ligated rats*. *Acta Pharmacol Sin*. 2012; 33: 1518–1524.
56. Ionica FE, Mogoanta L, Nicola GC, et al. *Antifibrotic action of telmisartan in experimental carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in Wistar rats*. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(4): 1261–1272.
57. Schachter M. *Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of statins: an update*. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 19: 117–125.
58. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, et al. *Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system*. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 20607–20637.
59. Paumelle R, Staels B. *Peroxisome proliferator-activated receptors mediate pleiotropic actions of statins*. *Circ Res*. 2007; 100: 1394–1395.
60. Seo M, Inoue I, Ikeda M, et al. *Statins activate human PPAR α promoter and increase PPAR α mRNA expression and activation in HepG2 cells*. *PPAR Res*. 2008; 10.1155/2008/316306.
61. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. *Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes*. *Inflamm Res*. 2002; 51(2): 58–62.
62. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *J Biol Chem*. 1997; 272(6): 3406–3410.
63. Puhl AC, Milton FA, Cvoro A, et al. *Mechanisms of peroxisome proliferator activated receptor γ regulation by non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Nucl Recept Sig*. 2015; 10.1621/nrs.13004.
64. Nixon JB, Kamitani H, Baek S, et al. *Evaluation of eicosanoids and NSAIDs as PPAR γ ligands in colorectal carcinoma cells*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 68(5): 323–330.
65. Wick M, Hurteau G, Dessev C, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase-independent inhibition of lung cancer cell growth*. *Mol Pharmacol*. 2002; 62: 1207–1214.
66. Thangavel N, Al Bratty M, Akhtar Javed S, et al. *Targeting peroxisome proliferator-activated receptors using thiazolidinediones: strategy for design of novel antidiabetic drugs*. *Int J Med Chem*. 2017; 10.1155/2017/1069718.

Peroxisome proliferator-activated receptor agonists in pharmacotherapy: current status and prospects of usage

Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), present in three major isoforms (α , β / δ and γ), are nuclear transcription factors involved in lipid and glucose metabolism. Those receptors are targeted by fibrates (PPAR- α agonists) used in the hypertriglyceridemia and by thiazolidinediones (glitazones, affecting PPAR- γ), used as hypoglycemic agents in the treatment of type 2 diabetes. Furthermore, there is ongoing work on the new double receptor PPAR- α/γ agonists (glitazars) or compounds affecting both PPAR- γ and free fatty acids receptors 1 (FFAR1). The ability to stimulate PPAR, resulted in anti-inflammatory, anti-atherogenic and anti-proliferative properties, is also demonstrated by other compounds, such as statins, sartans or non-steroidal anti-inflammatory drugs. The revealed feature broadens their pharmacodynamic description. To sum up, the agonistic effect on PPAR is an important element of the mechanism of action of many pharmacological agents, both drugs already applied in pharmacotherapy, and novel compounds that are currently in experimental studies and clinical trials.

Key words: peroxisome proliferator activated receptors (PPAR), fibrates, thiazolidinediones, PPAR agonists

