

Активираниите рецептори на пероксизомния пролифератор като стимули за ангиогенезата при сърдечно-съдова болест и диабет

Д-р Борислав Георгиев,¹ д-р Петър Дяков,² доц. Нина Гочева¹

¹Университетска национална кардиологична болница

²Катедра по здравна политика и мениджмънт, Факултет по обществено здраве, Медицински университет, София

Активираниите рецептори на пероксизомния пролифератор (PPAR) представляват група рецептори на ядрени хормони, които регулират липидния и глюкозния метаболизъм. PPAR α -агонистите, като фенофибрат, и PPAR γ -агонистите, като тиазолидиндионите, се използват в терапията на дислипидемията и инсулиновата резистентност при диабет. През последните години бе разкрита ролята на PPAR в регулацията на процеси като възпаление, пролиферация и ангиогенеза. В клинични проучвания е изследван ефектът на PPAR-агонистите върху сърдечно-съдовата прогноза, но резултатите от тези проучвания са противоречиви. Проучвания върху ангиогенезата и пролиферацията при клетъчни линии и животински модели показва широка вариабилност в резултатите. Това вероятно се дължи на диференциалните ефекти на PPAR върху пролиферацията и ангиогенезата в различните тъкани и при различни патологични процеси.

Затлъстяването, диабетът и сърдечно-съдовата болест вече имат епидемично разпространение в развитите страни.^{1,2} Много клинични проучвания са изследвали патофизиологията на тези заболявания. Активираниите рецептори на пероксизомния пролифератор (PPAR) са група ядрени хормонални рецептори, които контролират експресията на гени, регулиращи липидния метаболизъм и инсулиновата резистентност.³ Те повлияват процесите на възпалението, пролиферацията, имунните функции и ангиогенезата.³ Съществуват три изотипа – PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ . Те формират хетеродимери с ретиноидните X-рецептори и се свързват със специфични ДНК-последователности, наречени отговорни елементи на пероксизомния пролифератор (PPRE), в промоторните области на таргетните гени.

PPAR се експресират специфично в различните тъкани. PPAR α се експресират основно в органи със значителен метаболизъм на мастни киселини. PPAR β/δ се експресират в почти всички клетъчни типове и нивото им на експресия зависи от степенята на ангиогенеза, клетъчна пролиферация и диференциация в съответната тъкан.⁴ PPAR γ се експресира в мастната тъкан и в по-ниска концентрация в имунните клетки, съдовите тъкани и някои органи. PPAR γ има две изоформи – PPAR γ 1 и PPAR γ 2, с различна дължина на N-края. Изоформата PPAR γ 2 се експресира основно в мастната тъкан, а изоформата PPAR γ 1 е относително широко представена.⁵ Експресията на всяка форма се регулира от специфични промотори, които определят разликите в тъканната експресия. Съществуват и два

варианта на mRNA за PPAR γ – протеини, идентични на PPAR γ 1: PPAR γ 3, намиращ се в макрофагите, мастната тъкан и дебелото черво, и PPAR γ 4, чието тъканно разпределение все още не е изяснено.⁵ При човека PPAR γ играят ключова физиологична роля като централни регулатори на транскрипцията на адипогенните и липогенните програми. Транскрипционната му активност се индуцира чрез свързването на ендогенни и синтетични липофилни лиганди, което обяснява множеството процеси, които регулират PPAR γ , при патологични състояния като диабет тип 2, атеросклероза, възпаление и рак.

За традиционни се приемат антипролиферативните и антиангиогенните качества на PPAR при множество заболявания, включително ракови и сърдечно-съдови.⁴ Тези техни ефекти са из-

следвани в клинични проучвания при рак и сърдечно-съдова болест. Резултатите от тези проучвания, особено сърдечно-съдовите, са смесени и дори противоречиви. Резултатите от проучването PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROACTIVE) за PPAR γ -агониста пиоглитазон показват по-висока ефективност по отношение на липидния профил в сравнение с розиглитазон (който понижава значително нивото на триглицеридите и има по-малко нежелани ефекти върху нивото на LDL-холестерола), а някои от резултатите са смесени (не е установена редуция на първичния критерий, но честотата на миокардния инфаркт, инсулта и смъртността е понижена с 16%).⁶ Голямо проспективно проучване показва, че терапията с розиглитазон повишава сърдечно-съдовите инциденти.⁷

Ангиогенеза, диабет тип 2 и сърдечно-съдова болест

Ангиогенезата представлява образуване на нови капилляри от наличните съдове. Този процес включва разграждане на екстрацелуларния матрикс и образуване на ендотелни тубули. Ангиогенезата е важен физиологичен процес в женския репродуктивен цикъл, зарастването на ранни и образуването на кости. Ангиогенезата е и критичен етап при някои болестни състояния, като рак, диабетна ретинопатия, ревматоиден артрит, инсулт и исхемична коронарна артериална болест.⁸⁻¹⁰

Неоангиогенезата има и благоприятни, и вредни ефекти при диабет тип 2 и сърдечно-съдова болест.¹⁰ При диабет тип 2 се установява абнормна регулация и нарушение на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и неговия рецептор Flk-1.¹¹ Това води до повишение на нивото на циркулиращия VEGF, което от своя страна води до повишение на пермеабилитета на съдовете структури

в цялото тяло. В ретината това води до формиране на богат на протеини ексудат, съдържащ VEGF, който индуцира локален възпалителен отговор и разрастване на капилляри. Подобен процес настъпва и в артериалната стена, провокирайки разрастване на капилляри и дестабилизация на плаката.¹² В същото време липсата на активация на Flk-1 в ендотелните клетки и абнормната VEGF-зависима активация на моноцитите нарушава артериогенния отговор, който изисква натрупване на моноцити и миграция и пролиферация на моноцити и ендотелни клетки.¹¹ В резултат на това може да се развие дефицит на ангиогенния отговор при исхемия на тъканта. Сигналният път на VEGF/Flk-1 участва в освобождаването на ендотелни прогениторни клетки в циркулацията, което играе важна роля в ендотелната функция и артериогенезата.¹³ Абнормното освобождаване на ендотелни прогениторни клетки може допълнително да редуцира артериогенния отговор. Този процес има отношение към васкуларизацията и преживяването на кожни графтове при пациенти с диабет, а така също и към васкуларизацията на исхемичния миокард.

Важен механизъм, по който PPAR регулират ангиогенезата, е пътят на VEGF.^{11, 12} PPAR играят роля в регулацията на благоприятните и на вредните ефекти на ангиогенезата, което е причина за противоречивите резултати (фиг. 1). Друг важен фактор, повлияващ ангиогенезата, е приложението на PPAR-агонисти с плейотропни ефекти. PPAR α -агонистите, като фенофибрат, стимулират пътища, които са независими от PPAR- α .¹⁴ PPAR γ -агонистите, като тиазолидиндионите, имат PPAR γ -независими ефекти върху пролиферативните и възпалителните пътища.¹⁴ Следователно, не може да се направи заключението, че ефектите на обичайно изпол-

званите PPAR-агонисти върху ангиогенезата се дължат специално на активацията на PPAR.¹⁵

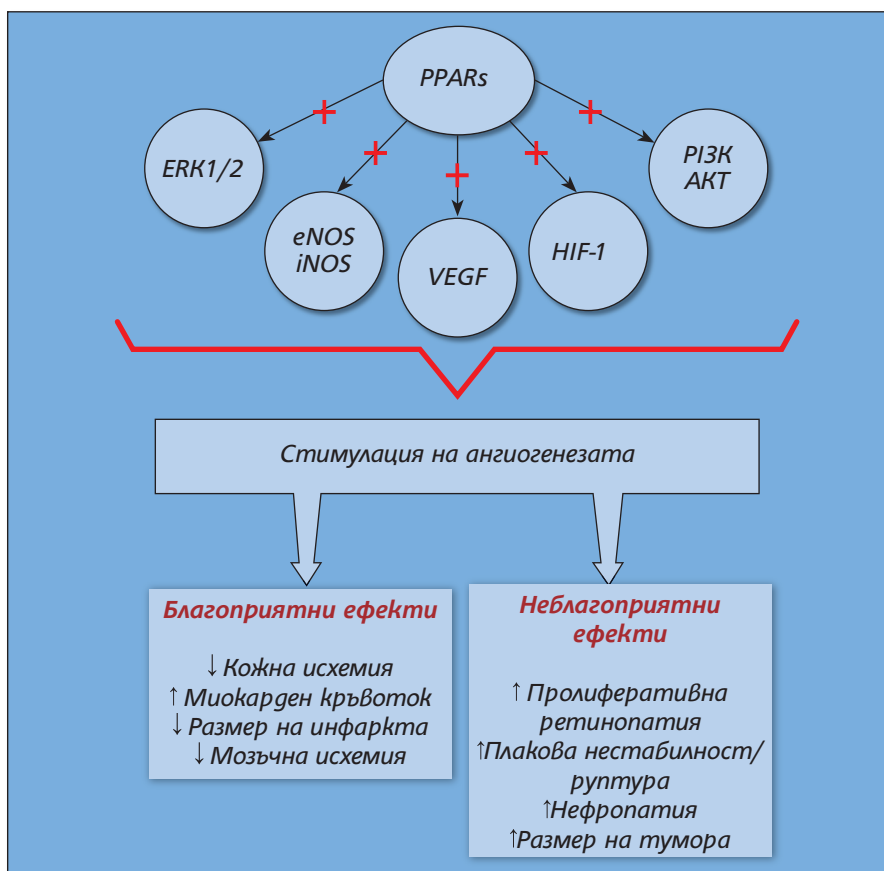
PPAR- α и ангиогенеза

Проучвания, потвърждаващи антипролиферативните свойства на PPAR- α

PPAR α -агонисти, като фенофибрат, се използват в клиниката за терапия на дислипидемията. Няколко проучвания с фибрати показваха, че инхибират пролиферацията, ангиогенезата и туморния растеж.¹⁶ В проучването Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) терапията с фенофибрат води до сигнификантна 30% редуция на случаите на необходимост от провеждане на лазерна терапия при пациенти с и без диагностицирана диабетна ретинопатия, и особено на първия курс на лазерната терапия за макуларен едем и пролиферативна ретинопатия.¹⁷ Терапията с фенофибрат е свързана и с понижена прогресия на албуминурията и понижение на риска от травматични дистални ампутации.¹⁷ Pozzi et al. са третирани мишки, инжектирани с туморни клетки, с Wy-14643 – селективен PPAR α -лиганд. Мишките, третирани с Wy-14643, показват значително понижено туморно растеж и васкуларизацията.¹⁵ Тези отговори липсват при PPAR- α -/- мишки, което показва, че антипролиферативните ефекти вероятно са PPAR α -медицирани. И други проучвания с животни потвърдиха антипролиферативните качества на фенофибрат (табл. 1).^{18, 19}

Проучвания, потвърждаващи проангиогенните свойства на PPAR- α

Нови проучвания, използващи специфични (не фибрати) PPAR α -агонисти, показваха, че PPAR- α има отношение към стимулацията на ангиогенезата (табл. 1). Biscetti et al. използват селективния синтетичен PPAR α -агонист, за да докажат, че активацията на PPAR- α води до



Фиг. 1. Механизми, по които PPAR повлияват ангиогенезата

формирани на ендотелни тубули в култура от ендотелни и интерстициални клетки.²⁰ Това проучване показва също, че PPAR α -активацията води до неоваскуларизация в миши модел на коронарна ангиогенеза. Обратно, ангиогенеза не е наблюдавана в модел на мишки с дефицит на PPAR α , третирани със синтетичен агонист.²⁰ В друго проучване илюстрира – ангиогенен агент, не успява да индуцира ангиогенеза в мишки с дефицит на PPAR α .²¹ В тези проучвания ангиогенезата е стимулирана чрез PPAR α -индуцирана активация на VEGF. Fauchonnet et al. доказва, че активацията на PPAR α повишава експресията на VEGF чрез транскрипционна активация на VEGF-промотора.²²

Въпреки че преобладаващата част от проучванията демонстрира антипролиферативните и антиангиогенните качества на PPAR α , това може да се дължи на приложението на фибратите като агонисти в тези експерименти. Необходимо е провеждането на повече проучвания, изследва-

щи методи като спонтанна PPAR α -активация, свърхекспресия, дефицит на PPAR α при мишки, а не използването на химически синтезирани агонисти и антагонисти, които могат да имат плейотропни ефекти, несвързани с PPAR α .

PPAR- β/δ и ангиогенеза

Наскоро разработени синтетични лиганди и генетично-модифицирани миши модели за PPAR- β/δ допълниха познанията ни за ролята им в метаболизма, възпалението и ангиогенезата. Много видове естествени лиганди се свързват с PPAR- β/δ , включително 14- и 18-въглеродни наситени мастни киселини, 16–20-въглеродни ненаситени мастни киселини, простагландин A1 и карбапростациклин.²³ Спорен е въпросът обаче дали тези вещества са физиологични лиганди на PPAR- β/δ . Ретиноидната киселина и няколко синтетични лиганди също активират специфично PPAR- β/δ .²⁴

Проучвания, потвърждаващи проангиогенната роля на PPAR- β/δ

Повечето проучвания доказват, че PPAR- β/δ има отношение към стимулацията на ангиогенезата (табл. 1). PPAR- β/δ -агонистът GW501516 стимулира пролиферацията на ендотелните клетки в човешка пълна вена и повишава експресията на VEGF.²⁵ В друг експеримент GW501516 повишава ангиогенезата и стимулира образуването на ендотелни тубули по зависимост от PPAR- β/δ и VEGF начин.²⁶ Gaudel et al. показва, че активацията на PPAR- β/δ води до повишение с 1.5 пъти на броя на капиларите в скелетен мускул при мишка.²⁷ В проучване на тъканни проби от човешки колоректален карцином и прилежащи тъкани експресията на VEGF, микросъдовата плътност и инвазията на венозните съдове се повишава с повишаването на експресията на PPAR- β/δ и циклоксигеназа (COX)-2.²⁸ В поредица от експерименти в човешки ендотелни прогениторни клетки (EPC) He et al. доказва, че нарушението в образуването на ендотелни тубули и клетъчната пролиферация, индуцирана от инактивацията на COX-1, са обратими при приложение на PPAR- β/δ -агонист. Трансфекцията на PPAR- β/δ siRNA в EPC понижава образуването на капилари *in vivo* след трансплантация на тези човешки EPC при мишки.²⁹ Растежът на сингенни PPAR- β/δ тумори от див тип е потиснат при PPAR- β/δ -мишки успоредно с понижението на кръвотока и хиперплазията на съдовете.³⁰ Muller et al., в преглед на резултатите от проведените проучвания, показват, че стромалните PPAR- β/δ регулират пролиферацията на туморни ендотелни клетки и иницират диференциацията им, което води до добре организиран процес на образуване на кръвоносни съдове в туморната маса.³¹ Тези данни показват, че PPAR- β/δ имат проангиогенни свойства при определени

| Рецептор | Стимулация | | Инхибиция | |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| | Клетъчен тип / модел | Резултат | Клетъчен тип / модел | Резултат |
| PPAR-α | Ендотелна/интерстициална клетъчна култура | ↑ Образуване на ендотелни тубули ¹⁷ | Хора с диабет тип 2 | ↓ Пролиферативна ретинопатия ¹⁴ ↓ Албуминурия |
| | Миши коронален ангиогенен модел | ↑ Неоваскуларизация ¹⁷ | Свински коронарен модел | ↓ Неоинтимална хиперплазия ¹⁵ |
| | Мишки с дефицит на PPAR-α | ↑ Експресия на VEGF ¹⁸ ↑ Ангиогенеза | Миши модел | ↓ Съдова гладкомускулна пролиферация ¹⁶ |
| | Ракови клетки от пикочен мехур | ↑ Експресия на VEGF ¹⁹ | Миши модел на рак | ↓ Ангиогенеза ↓ Експресия на VEGF ^{59, 66} |
| PPAR-β/δ | HUVEC | ↑ Ендотелно-клетъчна пролиферация ²² | Плъхове – модел на исхемично нарушение | ↓ Тестикуларно исхемично нарушение ↓ Активация на ERK1/2 ^{60, 67} |
| | HUVEC | ↑ Образуване на ендотелни тубули ²³ | Плъхове – съдови гладкомускулни клетки | ↓ Пролиферация ^{61, 68} ↓ Миграция |
| | Миши скелетни мускули | ↑ Брой капилари ²⁴ | Човешки HaCaT кератиноцити | ↓ Клетъчна пролиферация ^{62, 69} |
| | Човешки колоректални туморни клетки | ↑ Експресия на VEGF ↑ Съдова инвазия ²⁵ | Миши кремастерен ендотел | ↓ Левкоцитна адхезия и миграция ^{63, 70} ↓ ICAM-1 и E-селектин |
| | ЕРС | ↑ Образуване на ендотелни тубули ²⁶ ↑ Пролиферация на ендотелни клетки | | |
| | Говежди аортни ендотелни клетки | ↑ Експресия на VEGF ↑ Продукция на NO ³⁸ | Хороидални ендотелни клетки | ↓ Пролиферация на ендотелни клетки ³¹ ↑ Диференциация |
| Култура от миофибробласти на плъх | ↑ Образуване на ендотелни тубули ↑ Експресия на VEGF ³⁹ | HUVEC | ↓ Ендотелно-клетъчна пролиферация и миграция ³⁴ ↓ Образуване на ендотелни тубули | |
| Миша мастна тъкан | ↑ Експресия на VEGF ⁴⁰ ↑ Ангиопоетин-4 | Ендотелни клетки | ↑ Апоптоза ³⁵ | |
| Мозъчен исхемичен модел при плъх | ↓ Размер на инфаркта ⁴¹ ↑ eNOS ↓ Каспаза-3 | Астроцити от плъх | ↑ Апоптоза ³⁶ ↑ Диференциация | |
| Хора с диабет тип 2 | ↑ VEGF ↑ IL-8 ⁴⁴ ↑ Ангиогенин-2 | Каротидна артерия от плъх | ↓ Неоинтимална хиперплазия | |

Табл. 1. Ефекти на PPAR върху ангиогенезата
ЕРС – човешки ендотелни прогениторни клетки; HUVEC – ендотелни клетки от човешка пълна вена; VEGF – съдов ендотелен растежен фактор

условия. Механизмите, по които активацията на PPAR-β/δ стимулира или потиска ангиогенезата, не са добре проучени. Много проучвания посочват ролята на повишената експресия на VEGF и Flt-1.^{32, 33}

PPAR-γ и ангиогенеза

PPAR-γ са най-добре проучените PPAR, вероятно поради разработването на няколко PPARγ-агонисти, като тиазолидиндионите, и приложението им в терапията на захарния диабет тип 2. Ендогенни лиганди на PPAR-γ са дълговерижните полиненаситени мастни киселини и техните производни, 15-дезокси-Δ12, 14-простагландин J2 (15d-PGJ2).⁴ Други естествени лиганди са нитролиноленовите киселини. 15d-PGJ2 стимулира експресията на PPAR-γ и ДНК-свързващата и транскрипционна активност.³⁴ Синтетични лиганди на PPAR-γ са тиазолидиндионите и други нестероидни противовъзпалителни медикаменти.³⁵

Проучвания, потвърждаващи антипролиферативните свойства на PPAR-γ

PPAR-γ има множество ефекти, имащи отношение към възпалението, атеросклерозата, затлъстяването, диабета и рака.³⁶ Агонистите на PPAR-γ директно инхибират растежа на туморните клетки, индуцират клетъчната диференциация и апоптозата в различни клетъчни ракови типове (табл. 1).³⁷ Тиазолидиндионите понижават неоинтималната хиперплазия след ангиопластика при животни и хора (табл. 1).^{38, 39} Лигандите на PPAR-γ инхибират и стимулират ангиогенезата (табл. 1). Инхибицията чрез лигандите на PPAR-γ може да настъпи чрез директен ефект върху ендотела или чрез индиректен ефект върху баланса между проангиогенни и антиангиогенни медиатори.³⁷ PPAR-γ, експресирани в хороидалните ендотелни

клетки, инхибират диференциацията и пролиферацията на тези клетки.^{38, 39} Розиглимазон инхибира пролиферацията и миграцията на ендотелните клетки и понижава VEGF-индуцираното образуване на ендотелни тубули в ендотелни клетки от човешка пъпна вена.^{40, 41} В друго проучване лигандите на PPAR- γ стимулират ендотелната каспаза-медицирана апоптоза.⁴² 15d-PGJ₂, ендогенен лиганд на PPAR- γ , индуцира инхибиция на растежа, диференциацията и апоптозата на туморни клетки.⁴³ Активацията на PPAR- γ прекъсва каскадата на NF- κ B с последваща блокада на експресията на провъзпалителни гени.⁴³ Пиоглимазон и розиглимазон инхибират ефектите на растежни фактори като bFGF и VEGF. Следователно, естествените и синтетичните лиганди на PPAR- γ имат антиангиогенни свойства при определени условия.

Проучвания, потвърждаващи проангиогенните свойства на PPAR- γ

Има данни, че лигандите на PPAR стимулират ангиогенните пътища (табл. 1). В говежди аортни ендотелни клетки продължителната терапия с троглимазон повишава продукцията на VEGF и азотен оксид (NO), без да оказва промяна върху експресията на ендотелната синтаза на азотен оксид (eNOS).⁴⁵ В култура от миофибробласти на плъх активацията на PPAR- γ с троглимазон и 15-dPGJ₂ индуцира експресията на VEGF и стимулира образуването на ендотелни тубули.⁴⁶ При мишки, третирани с троглимазон, се наблюдава стимулация на ангиогенезата в мастната тъкан и повишена експресия на VEGF и ангиопотетин-4 (Ang-4). Ang-4 стимулира растежа на ендотелните клетки и формирането на ендотелни тубули.⁴⁷ При плъхове с фокална мозъчна исхемия терапията с розиглимазон подобрява неврологичната симптоматика и редуцира размера на инфаркта чрез

понижение на активността на каспаза-3, повишава броя на ендотелните клетки и експресията на eNOS.⁴⁸ При диабет агонистите на PPAR- γ стимулират реваacularизацията на исхемичната тъкан. При мишки с диабет и индуцирана едностранна исхемия на крайник терапията с розиглимазон нормализира активността на VEGF, повишава активността на eNOS и частично възстановява кръвотока.⁴⁹ При мишки, третирани с пиоглимазон, се наблюдава активация на VEGFR-рецептор-2 в EPC и понижение на миграционната активност. Ангиогенезата *in vivo* се повишава 2 пъти.⁵⁰ В култура от ендотелни и интерстициални клетки агонистите на PPAR- γ стимулират продукцията на VEGF. В същото проучване при третиране на корнеална тъкан със същите PPAR- γ -агонисти се наблюдава повишена фосфорилация на eNOS.²⁰ Малко са проучванията, изследвали ангиогенезата при хора. Терапията с пиоглимазон повишава серумното ниво на VEGF, IL-8 и ангиогенин при пациенти с диабет тип 2.⁵¹ В друго проучване терапията с тиазолидиндиони при пациенти с диабет тип 2 е асоциирана с макуларен едем.⁵²

PGC-1 α и ангиогенеза

Коактиваторът 1 α на PPAR- γ (PGC-1 α) е ядрен транскрипционен коактиватор, който регулира няколко важни метаболитни процеса, включително митохондриална биогенеза, адаптивна термогенеза, вдишване, инсулинова секреция и глюконеогенеза.⁵³ PGC-1 α коактивира и PPAR- α , PPAR- β/δ и PPAR- γ , които са важни транскрипционни фактори на гени, регулиращи липидния и глюкозния метаболизъм.⁵³ Arany et al. показаха наскоро, че PGC-1 α стимулира ангиогенезата в исхемични тъкани. В експерименти с мускулни клетки и генетично модифицирани мишки със свърхекспресия и недостатъчна експресия на PGC-1 α авторите показаха, че PGC-1 α е мощен индуктор на ек-

спресията на VEGF. PGC-1 α не засяга HIF-1, но активира ядрения естроген-свързан рецептор α (ERR- α).³³ PGC-1 α ^{-/-} мишки са жезнеспособни, което показва, че PGC-1 α не е есенциален за ембрионалната васкуларизация, но при тези животни липсва възможност за възстановяване на кръвотока по нормален път след исхемичен инсулт.⁵⁴ Трансгенната експресия на PGC-1 α в скелетните мускули има протективна роля по отношение на исхемичните инсулти. Това показва, че PGC-1 α играе по-важна роля при болестно състояние, отколкото при състояние на здраве.

Механизми, по които PPAR могат да стимулират ангиогенезата

PPAR имат протективна роля в исхемизираните тъкани, включително мозъка, сърцето и кожата. Този ефект вероятно се дължи на способността им да стимулират ангиогенезата и да подобряват кръвоснабдяването. Хипоксията е отключващ механизъм за развитието на ангиогенеза. Един от ключовите медиатори при хипоксично-индуцираната ангиогенеза е хипоксия-индуцируемият фактор 1 (HIF-1), който се индуцира в хипоксичните клетки и се свързва с хипоксия-отговорен елемент (HRE). HIF-1 медира транскрипционната активация на няколко гени, които участват в ангиогенезата, включително VEGF, ангиопотетин (Ang-1, Ang-2) и матрикс-металопротеинази (MMP-2, MMP-9).⁵⁵ 15-дезокси-делта (12, 14)-простагландин J(2) [15d-PGJ(2)] – PPAR- γ -агонист, индуцира експресията на HIF-1 и ангиогенезата (фиг. 1).³⁴ Пиоглимазон потиска индукцията на HIF-1.⁵⁶ Състоянията, които повлияват стимулацията или супресията на PPAR- γ -активацията на HIF, не са добре проучени.

Няколко проучвания показаха, че активацията на eNOS е необходима за ангиогенезата и може да има протективна роля при някои

условия.⁵⁷⁻⁵⁹ В едно проучване пиоглитазон редуцира размера на инфаркта отчасти чрез активация на eNOS.⁶⁰ Активацията на PPAR- α също има протективен ефект върху миокарда при плъхове с диабет тип 2 по отношение на исхемично-реперфузионни нарушения чрез активацията на пътя на NO (табл. 1, фиг. 1).⁶¹ Стимулацията на пътя на индуцируемата синтаза на азотния оксиг (iNOS) може да доведе обаче до нежелателна ангиогенеза, която може да доведе до патологични състояния, като пролиферативна ретинопатия. PPAR потискат експресията на iNOS и нежеланата ангиогенеза.^{62, 63} Не са добре известни факторите, които активират eNOS и потискат iNOS.

Най-добре проученият механизъм, чрез който PPAR могат да стимулират ангиогенезата, е пътят на VEGF. VEGF може да стимулира ангиогенезата чрез стимулация на пътя на ERK1/2. Активацията на PPAR- β/δ повишава експресията на VEGF и следователно стимулира ангиогенезата (фиг. 1).²⁶ В някои проучвания PPAR- α и PPAR- γ повишават експресията на VEGF.^{47, 48} По-голямата част от проучванията показват, че активацията на PPAR потиска експресията на VEGF. Активирацията или потискащата ефект на PPAR-активацията върху експресията на VEGF зависи от патологичното състояние, при което се наблюдава действието им (фиг. 1). PPAR-активацията вероятно води до повишение на експресията на VEGF в местата, в които е необходимо новообразуване на кръвоносни съдове – исхемични зони, мозъчна или сърдечна тъканна исхемия. От друга страна, патологичната ангиогенеза, като тази в очите и атеросклеротичните плаки, се потиска от активацията на PPAR чрез супресия на VEGF (фиг. 1).

Някои нови проучвания демонстрираха, че PPAR може да повиши

експресията и активацията на пътя на фосфатидилинозитол-3-киназата (PI3K/АКТ).^{61, 64} Пътят PI3K/АКТ стимулира ангиогенезата.⁵⁹ Преобладаващата част от проучванията показват, че PPAR-активацията инхибира активацията на PI3K/АКТ.

Възможно е разликата в ефективността на PPAR в различните проучвания да се дължи на използването на различни агонисти и антагонисти поради възможни PPAR-независими ефекти. Повечето проучвания не разграничават директните и индиректните ефекти на използваните агонисти/антагонисти. Фибратите и тиазолидиндионите имат директни независими ефекти върху възпалението, пролиферацията и ангиогенезата. Следователно е трудно да се заключи, че всички про- и антиангиогенни ефекти в различните проучвания се дължат единствено на активацията на PPAR.

Клинично значение

Някои медикаменти, като тиазолидиндиони и фибрати, се използват рутинно в терапията на диабета, дислипидемията и сърдечно-съдовата болест. Други медикаменти, като частични агонисти или двойни агонисти на PPAR- α и PPAR- γ , са в процес на разработка. Ефектите на най-новите медикаменти върху анги-

огенезата и сърдечно-съдовата болест все още не са напълно проучени. Терапията с тиазолидиндиони при пациентите с диабет тип 2 се асоциира с макуларен едем. От друга страна, проучването FIELD показва, че терапията с фенофибрат понижава необходимостта от провеждане на лазерна терапия при пациенти с диабетна ретинопатия. Проучването PROACTIVE показва, че терапията с пиоглитазон води до понижение на сърдечно-съдовите инциденти. В някои проучвания розиглитазон повишава риска от сърдечно-съдови инциденти. В други проучвания, като ACCORD и VADT, терапията с тиазолидиндиони не се асоциира с повишение на сърдечно-съдовия риск. Няколко фактора, като дизайн на проучване, афинитет на PPAR-рецептора и PPAR-независими действия на тези медикаменти, могат да играят значителна роля в разликите, наблюдавани между проучванията. Давността на патологичното състояние и съдовата система на засегнатия орган вероятно определя благоприятния или неблагоприятния ефект на PPAR.

В заключение, PPAR могат да стимулират или потискат ангиогенезата в зависимост от биологичната среда и наличието на патологичен процес.

Литература

1. Wee CC, Hamel MB, Huang A, Davis RB, Mittleman MA, McCarthy EP. Obesity and undiagnosed diabetes in the US. *Diabetes Care* 2008; 31:1813–1815.
2. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2008; 9:23–31.
3. Calkin AC, Thomas MC. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. *PPAR Res* 2008:245410.
4. Duan SZ, Ivashchenko CY, Usher MG, Mortensen RM. PPAR-gamma in the cardiovascular system. *PPAR Res* 2008:745804.
5. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25:899–918.
6. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:355–370.
7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457–2471.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.