مقاله آموزشی- مروری

مکانیسم مولکولی فعالیت گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در التهاب

عصمت محمدی[۱]، دکتر کامران قائدی[۱و۲]*، دکتر ابوالقاسم اسماعیلی[۱]، دکتر سهیلا رهگذر[۱]

۱- بخش سلولی ملکولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان.
۲- گروه مهندسی ژنتیک، پژوهشکده زیست فناوری جانوری جهاددانشگاهی،مرکزتحقیقات علوم سلولی، پژوهشگاه رویان.

چکیده

التهاب پاسخ طبیعی بدن به آسیب است، که منجر به حذف بقایای سلول‌های مرده و عفونت‌ها از محل آسیب و ترمیم بافت می‌شود.با این حال التهاب طولانی مدت به علت ایجاد حلقه‌های باز خوردی مثبت و تخریب سلول‌های سالم مضر است. از این رو استفاده از مکانیسم‌های تنظیمی برای تعدیل التهاب ضروری است. گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی، فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند و اعضایی از ابرخانواده گیرنده هسته ای هستند. از بین این اعضا، ایزوفرم گامای این گیرنده در تنظیم فرآیندهای سلولی متعددی مثل التهاب درگیر است. مشخص شده است که چندین فعال کننده ایزوفرم گامای این نوع گیرنده‌ها از طریق فعال سازی ژن‌های مهار کننده التهاب، مهار سازی ژن‌های التهابی و برهمکنش با سایر گیرنده‌ها به منظور مهارعوامل التهابی در عملکرد ایمنی نقش دارند. هدف از این مقاله ی مروری تشریح وقایع مولکولی است که توسط این گیرنده‌ها در فرایند پیچیده التهاب صورت می‌گیرد.

واژگان کلیدی: التهاب؛ سیتوکین؛ گیرنده فعال کننده تکثیرپراکسی زومی.

مقدمه

گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی گیرنده‌های هسته ای فعال شونده توسط لیگاند هستند که روی متابولیسم، تکثیر سلولی، تمایز و پاسخ ایمنی اثر می‌گذارند (۱). اولین عضو ابرخانواده گیرنده فعال کننده تکثیرپراکسی زومی (PPARα ، PPAR)، تحت تاثیر فیبرات‌ها و سایر ترکیباتی که تکثیر پراکسی زوم را در جوندگان القا می‌کنند کشف شدند و به دنبال آن سایر اعضای خانواده، PPARβ/δ و PPARγ شناسایی شدند. علاوه بر نقش PPARها در مسیرهای متابولیسم، این گیرنده-هابیان ژن را در برخی سلول‌های سیستم ایمنی مثل ماکروفاژها و میکروگلیاها تعدیل می‌کنند(۲). لیگاندهای PPAR منجر به مهار التهاب در طیفی از مدل‌های التهاب حاد و مزمن موشی شده اند و مطالعات متعددی نشان داده اند که این گیرنده‌ها ژن‌های هدف NF-κb ، NFAT، STAT و AP-1 را در پاسخ به طیفی از القا کننده‌های التهابی مثل سیتوکین‌ها مهار می‌کنند(۱). مطالعه حاضر انواع مکانیسم‌های مولکولی مهار کننده التهاب توسط لیگاندهای

* کامران قائدی، PhD
بخش سلولی ملکولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم،
دانشگاه اصفهان، خیابان هزار جریب، میدان آزادی، اصفهان
تلفن تماس:۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۷۹
پست الکترونیک: kamranghaedi@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۳/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۶

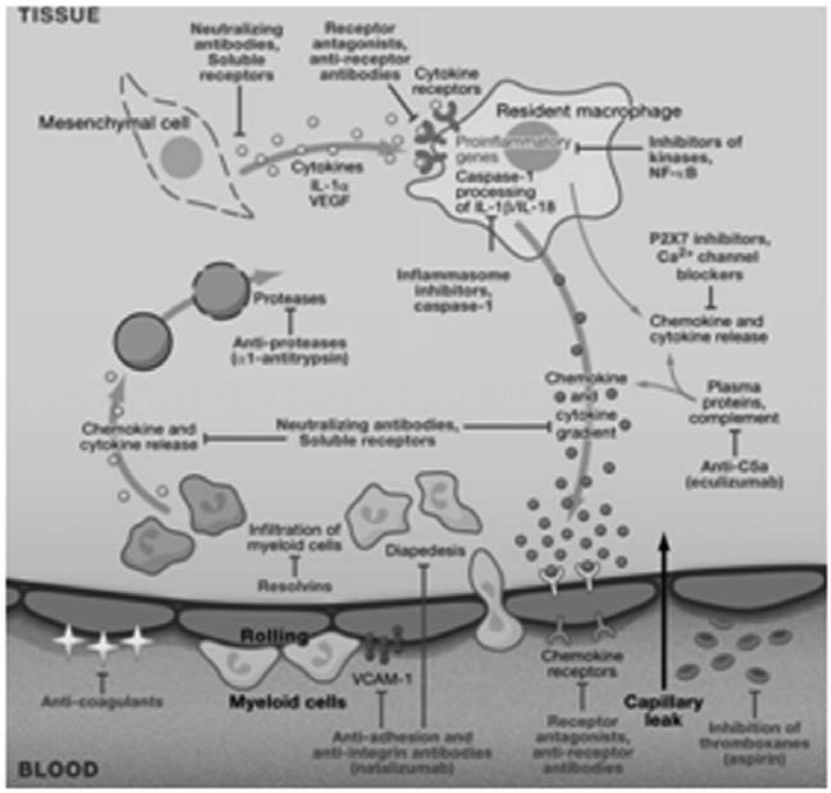
Archive of SID

www.SID.ir

این گیرنده‌ها را بررسی کرده و چندین هدف سلولی و مولکولی متفاوت که تحت تاثیر PPARها قرار می‌گیرند را بررسی می‌کند.

التهاب

التهاب پروسه ای پویا و پیچیده است که در پاسخ به آسیب بافتی یا عفونت آغاز می‌شود. علائم التهاب شامل گرم شدن، سرخی، تورم و درد است. آسیب به بافت یا عفونت منجر به فعال شدن بافت‌های موضعی شده، از این رو واسطه‌هایی را رها می‌کنند که منجر به انبساط عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، تورم و فعالیت فیبرهای درد می‌شود(۳). التهاب گاهی اوقات مضر بوده و گاهی اوقات اثرات حفاظتی دارد. التهاب از طریق حذف پاتوژن‌ها، پاک سازی بقایای آسیب دیده و کمک به ترمیم اثر مفید خود را اعمال می‌کند و اثرات زیان آور آن ناشی از اثرات جانبی ناخواسته فرآیندهای سودمند است(۴). سیتوکین‌های تحریک کننده التهاب IL-6 ، IL-1 ، TNF-α، کموکاین‌هایی مثل IL-8 وMCP-1 ، واسطه‌های لیپیدی و ایکوزانوئیدهایی مثل پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لیپوکسین‌ها محرک پاسخ‌های التهابی هستند (۴). به کار گیری و تجمع لوکوسیت در جایگاه التهاب فرآیندی ضروری است که توسط سیگنال‌های التهابی به راه می‌افتد، که سیتوکین‌های کنترلی و تحریک کننده التهاب نقش مهمی در این فرآیند دارند، با این حال تولید بیش از حد این سیتوکین‌ها از ماکروفاژها/ مونوسیت‌های فعال شده می‌تواند اثرات زیان آوری داشته باشد(شکل۱)(۵).



شکل ۱- التهاب و نقاط مهار شده توسط عوامل مهار کننده التهاب:(۶)

شرایط هیپوکسی منجر به از بین رفتن تمامیت غشای سلول‌های مزانشیمی شده و محتوای سیتوپلاسمی آن‌ها آزاد می‌شود. که این امر به همراه آزاد شدن سیتوکین‌های القا کننده التهاب است. با فعال شدن گیرنده‌های این سیتوکین‌ها در سطح ماکروفاژها بیان حجم عمده‌ای از ژن‌های تحریک‌کننده التهاب آغاز می‌شود. محصولات بعضی از این ژن‌ها مثل پروتئین پیش ساز IL-1β نیازمند پردازش توسط کاسپاز یک هستند تا سیتوکین فعال تولید شود. فعال شدن گیرنده‌های کموکینی و سیتوکینی روی اندوتلیوم منجر به باز شدن اتصالات اندوتلیالی شده و پروتئین‌های پلاسمایی وارد بافت می‌شوند. علاوه بر این سیتوکین منجر به بیان مولکول اتصالی VCAM-1 در اندوتلیوم می‌شود، که این عامل غلتیدن سلول‌های ایمنی ذاتی مثل مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها (سلول‌های میلوئیدی) و اتصال آن‌ها را به اندوتلیوم تسهیل می‌کند. سپس این سلول‌ها از گردش خونی وارد فضای بافتی می‌شوند. آزاد شدن پروتئازهای مخرب از نوتروفیل‌ها منجر به تخریب بافت می‌شود.

www.SID.ir

مشخصه‌های التهاب CNS

فعال شدن میکروگلیال، آستروگلیوزیس، بکار گیری سلول‌های سفید پیرامون عروق، ادم، بیان MHC ،سنتز پروتئین پاسخ دهنده به فاز حاد سیستمیک، فعال شدن کمپلمان، تجمع سیتوکین‌های تحریک کننده التهاب، بیان و فعال شدن واسطه‌های تحریک کننده التهاب مثل فاکتورهای هسته ای (به طور عمده NOS-2 ،(NF-κB ، بیان مولکول‌های اتصالی (NCAM) و MMP-9 در سلول‌های پیرامونی و سلول‌های داخل بخش پارانشیمی مغزی از مشخصه‌های التهاب سیستم عصبی مرکزی هستند(۷).

میکرو گلیاها نقش مهمی در فرآیند التهاب دارند و فعال شدن بیش از حد آن‌ها منجر به رهاسازی نیتریک اکسید، پروستاگلاندین، سوپراکسید و سیتوکین‌های تحریک کننده التهاب شده و محیط سمی را برای نورون‌ها به وجود می‌آورند(۸). نیتریک اکسید در غلظت‌های زیاد با سوپراکسید واکنش می‌دهد و پراکسی نیتریت را ایجاد می‌کند. این مولکول یک عامل اکسید کننده قوی و نفوذ پذیر در لیپید است که می‌تواند پروتئین‌ها، لیپیدها، RNA و DNA را اکسید کند. علاوه بر این کمپلکس ۱، ۲ و ۴ میتوکندریایی و ATP سنتاز را مهار کرده و نفوذ پذیری پروتونی میتوکندری را افزایش می‌دهد. نیتریک اکسید با القا تولید گونه‌های واکنش گر اکسیژنی و نیتروژنی از میتوکندری،»نفوذ پذیری گذرای میتوکندری» را القا کرده و منجر به آسیب سلول و نهایتا مرگ آن می‌شود(۹).

با بررسی محیط کشت آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای فعال شده، مطالعات نشان میدهد که مکانیسم‌های زیر باعث التهاب عصبی و مرگ نورون‌ها می‌شوند: الف- فعال شدن مزمن PHOX درمیکرو گلیاها، ب- بیان iNOS در گلیاها و ج- فاگوسیتوز میکروگلیاهای عصبی(۴).

فعال شدنPHOX توسط سیتوکین‌ها، بتا آمیلوئید، پروتئین پریون، لیپو پلی ساکارید،ATP یا آراشیدونات تحریک شده، و به سرعت سطوح بالایی از سوپراکسید را به صورت خارج سلولی تولید می‌کند که ممکن است توسط سوپر اکسید دیسموتاز خارج سلولی به پراکسید هیدروژن تبدیل شود. پراکسید هیدروژن تولید شده ممکن است ماتریکس متالو پروتئینازها را فعال کند که این امر منجر به تقویت التهاب می‌شود، یا اینکه با نیتریک اکسید حاصل از iNOS برهمکنش کرده تا پراکسی نیتریت تولید شده و آپوپتوز صورت می‌گیرد. واسطه‌های التهابی مثل لیپوپلی ساکاریدها و سیتوکین‌ها منجر به بیان iNOS در میکرو گلیا، آستروسیت‌ها و احتمالا نورون‌ها می‌شود. اگر زنجیره تنفس میتوکندریایی مهار شود حتی سطوح غیر سمی گلوتامات خارج سلولی می‌تواند برای نورون‌ها سمی باشد، زیرا مهار زنجیره تنفسی ممکن است به طور جزیی نورون‌ها را دپلاریزه کند، در این حال اگر گلوتامات در خارج از سلول وجود داشته باشد، گیرنده NMDA فعال می‌شود. نیتریک اکسیدحاصل از بیان iNOS، در رقابت برای اکسیژن، سیتوکروم اکسیداز را مهار می‌کند. مهار تنفس عصبی به واسطه نیتریک اکسید، از طریق تحریک رها سازی کلسیم از ذخایر درون سلولی و تحریک پذیری از طریق گیرنده NMDA، منجر به دپلاریزاسیون عصبی و رها سازی گلوتامات می‌شود. ارائه سیگنال‌های «EAT ME» مثل فسفاتیدیل سرین روی سطح سلولی منجر به فاگوسیتوز سلول می‌شود. گونه‌های واکنش گر اکسیژن و نیتروژن می‌توانند به طور مستقیم فسفاتیدیل سرین را از طریق فعالیت PLSCR و غیر فعال سازی آمینوفسفو لیپیدترانسلوکاز (فلیپاز) یا به طور غیر مستقیم از طریق آپوپتوز، القا کنند.ارائه فسفاتیدیل سرین القا شده از طریق»گونه‌های واکنش گر نیتروژنی و اکسیژنی» توسط نورون‌ها منجر به فعالیت میکروگلیا شده، از این رو می‌تواند نورون‌ها را فاگوسیت کند (۴).

پراکسیزوم و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی

اغلب سلول‌های گیاهی و جانوری دارای پراکسیزوم هستند، ارگانلی که با غشا احاطه شده است و عملکردهای متابولیسمی متنوعی را مثل تنفس بر پایه H_2O_2، بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم لیپید انجام می‌دهد. زمانی که جوندگان را در معرض مواد شیمیایی و داروهای صنعتی قرار می‌دادند، تعداد پراکسیزوم‌های کبدی افزایش می‌یافت و منجر به هیپرتروفی ، هیپرپلازی و سرطان زایی کبدی و رونویسی ژن‌های کد کننده آنزیم‌های پراکسیزومی می‌شد. ترکیباتی با ساختار مشخص که محرک این اثرات بودندرا تکثیر کننده‌های پراکسی زومی نامیدند(۱۰).»گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی»از طریق تشکیل هترودیمر با گیرنده رتینوئیک اسید و اتصال به توالی‌های ویژه پروموتری ژن‌های هدف که «عناصر پاسخ دهنده تکثیر پراکسی زوم یا PPRE» نامیده می‌شوند، بیان ژن را کنترل می‌کنند. در

Archive of SID

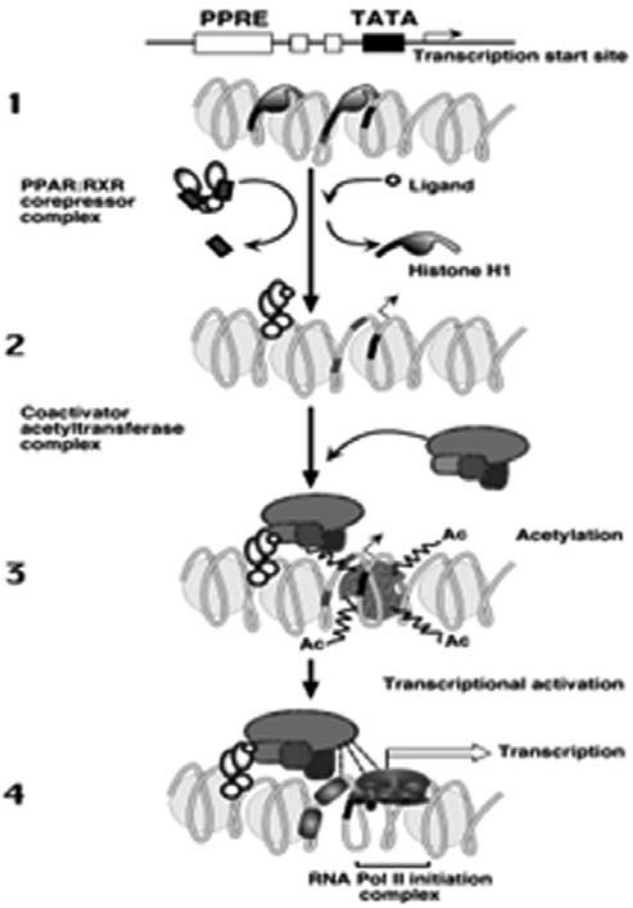
www.SID.ir

حالت پایه و عدم فعالیت، هترودیمر PPAR/RXR با پروتئین‌های مهار کننده، کمپلکس تشکیل می‌دهد. از این رو PPAR غیر فعال بیش از موقعیت هسته ای، دارای موقعیت سیتوپلاسمی است (۱۰). اتصال لیگاند باعث تغییر کنفورماسیونی در پروتئین، جدا شدن کمک مهار کننده‌ها، بکارگیری پروتئین‌های کمک فعال کننده،انتقال از سیتوپلاسم به هسته و نهایتا بیان یا مهار ژن‌های دارای توالی PPRE می‌شود(۱۰-۱۱).کمک فعال کننده‌ها دارای خاصیت هیستون استیل ترانسفرازی هستند. استیلاسیون پروتئین‌های هیستونی، ساختار کروماتینی را تغییر داده و اتصال RNA پلیمراز را آسان می‌کند، و باعث شروع رونویسی می‌شود(شکل۲)(۱۲). در سال ۱۹۸۷ پروتئین اتصالی تکثیر کننده پراکسیزوم در کبد موش صحرایی مشخص شد. PPARγ یکی از غالب ترین زیر نوع‌هایPPAR بوده و بین گونه‌ها به میزان قابل توجهی محافظت شده است(۱۳)؛ این فرم از PPAR بیشتر از سایر فرم‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.PPARγ موش صحرایی به علت جایگاه‌های شروع رونویسی متفاوت و برش متغیر دارای سه ایزوفرمPPARγ2 ،PPARγ1 و PPARγ3 است(۱۴). PPARγ1 در طیف وسیعی از بافت‌ها یافت شده است، درحالی که PPARγ2 بیش تر در بافت چربی بیان می‌شود (۱۵).

جایگاه و ساختار گیرنده فعال کننده تکثیر پرکسیزومی

PPARها فاکتورهای رونویسی هستند که توسط لیگاند فعال می‌شوند و که متعلق به ابر خانواده گیرنده هورمونی هسته ای بوده که شامل گیرنده‌های استروئیدی آدرنالی و جنسی، هورمون تیروئید، ویتامین D، رتینوئیدها و اکدیسون هستند(۱۸-۱۷). PPAR در سال ۱۹۹۳ در پستانداران شناسایی شد(۸). در حالی که خیلی از گزارش‌ها روی بیان PPARدر هسته متمرکز شده اند، این گیرنده به صورت ویژه در سیتوپلاسم هم یافت شده است (۱۹).

PPARها از یک ساختمان مشترک که حاوی دامنه‌های،C ، A/B D و E-F است، تشکیل شده اند; الف- دامنه A/Bدر انتهای آمینوی این پروتئین‌ها قرار دارد و حاوی فاکتور فعال سازی رونویسی مستقل از لیگاند AF-۱ است. ب- دامنهC یک ساختار مارپیچ- حلقه- مارپیچ دارد که توسط دو اتم روی (Zn) پایدار شده است و مسئول اتصال به عناصر پاسخ دهنده تکثیر پراکسی زوم در ناحیه پروموتوری ژن‌های هدف است. ج- دامنهD یک ناحیه لولایی می‌باشد که در اتصال



شکل۲- مدلی برای فعال شدن رونویسی توسط PPARها:(۱۶)
۱- شمایی از پروموتر پاسخ به PPAR که در یک فرم خطی با یک PPRE، دوجایگاه اتصال برای فاکتورهای رونویسی (جعبه سفید)، جعبه TATA، و جایگاه شروع رونویسی نشان داده شده است. یک کمپلکس فرضی کمک مهار کننده/PPAR:RXR که به DNA متصل نیست توسط یک لیگاند فعال شده و منجر به جدا شدن کمک مهار کننده‌ها از کمپلکس PPAR:RXR فعال شده توسط لیگاند می شود.
۲- کمپلکس فعال شده PPAR:RXR به PPRE متصل شده، در ساختار کروماتین تغییر ایجاد می کند که با رها شدن هیستون H۱ نشان داده شده است. PPAR:RXR متصل شونده به PPREمنجر به ورود یک کمپلکس کمک فعال کننده-استیل ترانسفراز به پروموتر می شود.
۳- کروماتین پروموتر در جایگاه شروع رونویسی توسط یک کمپلکس کمک فعال کننده-استیل ترانس فراز که دم‌های هیستونی را استیله می کند تغییر می یابد از این رو یک ساختار مناسب از نظر رونویسی ایجاد می شود.
۴- سایر فاکتورهای رونویسی و ماشینری رونویسی، شامل کمپلکس آغاز RNA Pol II، به پروموتر دسترسی یافته و رونویسی شروع می شود.

Archive of SID

www.SID.ir

به کمک مهار کننده و تعدیل اتصال گیرنده به DNA نقش دارد.
د- دامنهE-F دارای عملکرد فعال سازی وابسته به لیگاند بوده (AF۲) و در اتصال گیرنده به لیگاند در انتهای کربوکسیلی نقش دارد (۱۸).

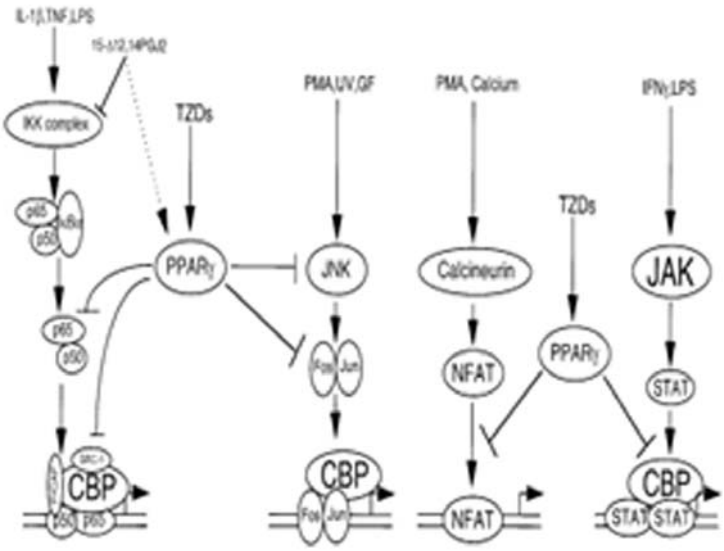
PPARγ

PPARγبه طور غالب در بافت چربی، ماهیچه اسکلتی و قلبی، روده، ماهیچه صاف عروق، ریه، اپی تلیوم پستان، کولون، پروستات (۲۰) سلول‌های سیستم ایمنی (۲۱)،کندروسیت‌ها (۱۵)، هپاتوسیت‌ها (۲۲)، اپی تلیال، اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های پیش ساز مغز استخوان انسان، پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌های انسانی (۲۳) یافت شده است.
PPARγدر تمایز آدیپوسیت‌ها، حساسیت به انسولین، متابولیسم انرژی (تنظیم گلوکز)، پاسخ ایمنی، تکوین سیستم عصبی (۲۴)، پاسخ‌های التهابی، مرگ برنامه ریزی شده (۲۵)، رگ زایی، کنترل چرخه سلولی و تنظیم کلسترول (۲۶) نقش دارد.
بخش متصل شونده به لیگاندPPARγ کاملا بزرگ است، از این رو این گیرنده توسط طیف وسیعی از لیگاندهای مصنوعی و درون زا فعال می‌شود (۱۴). اسیدهای چربی مثل لینولئیک اسید، مشتقات ایکوزانوئید، آراشیدونیک اسید، ایکوزاپنتانوئیک اسید جزو لیگاندهای طبیعی PPARγهستند و فیبرات‌ها، رتینوئیدها،TZDs و NSAIDs نمونه‌هایی از لیگاندهای مصنوعی هستند(۲۰-۱۴).
PPARγو لیگاندهای آن کنترل کننده عمده فیزیولوژی مغزی بوده و هدف‌های درمانی بالقوه ای برای کاهشآسیب ناشی از التهاب عصبی در CNS هستند. مسیر PPAR ممکن است به‌عنوان یک واسطه «حفاظت کننده- عصب زای مرکزی» عمل کند که در التهاب منجر به محافظت از عصب یا «انعطاف‌پذیری تطابقی» می‌شوند (۷).
PPARγ از طریق مسیرهای زیر منجربه کاهش بیان ژن‌های تحریک کننده التهاب می‌شود:
الف- توقیف کمک فعال‌کننده‌های مشترک: به‌طوری‌که رقابت برای کمک فعال کننده‌ها، توانایی فاکتورهای رونویسی التهابی را برای پذیرش DNA کاهش خواهد داد.
ب- مهار سازی وابسته به لیگاند که شامل برهمکنش فیزیکی لیگاندهای PPARγ با سایر فاکتورهای رونویسی (مثل NF-κB STAT ،وNFAT) بوده که مانع از اثر آن‌ها بر توالی‌های DNA می‌شود (شکل۳). در این مسیر اتصال به توالی ویژه DNA صورت نمی گیرد.
ج- سوموئیله شدن PPARγو اتصال آن به کمپلکس‌های مهار کننده روی پروموتر ژن‌های التهابی و تثبیت این کمپلکس‌ها روی پروموتر; از این رو رونویسی ژن‌های التهابی مهار می‌شود (۲۹-۲۸-۲۷).

آگونیست‌های PPARγ

آگونیست‌های PPARγ نقش مهمی در عملکرد ایمنی ایفا می‌کنند، که این امر از طریق تعدیل التهاب، کاهش سنتز سیتوکین‌های تحریک کننده التهاب توسط مونوسیت/ماکروفاژ و القا آپوپتوز در لنفوسیت‌های B صورت می‌گیرد (جدول ۱) (۱۵).
روش‌های عملکردی آگونیست‌های :PPARγ
۱- فعال سازی : PPARγبه طور معمول با RXR هترو دیمر تشکیل می‌دهد. اتصال یک آگونیست به PPAR منجر به القای تغییر شکل کمپلکس RXR - "PPAR- مهار کننده "می شود که در نتیجه آن مولکول‌های کمک مهار کننده از کمپلکس جدا شده و مولکول‌های کمک فعال کننده متصل می‌شوند، و از این طریق باعث تسهیل برهمکنش کمپلکس با PPREها می‌شود. این پروسه از طریق افزایش رونویسی ژن‌های مهار کننده التهاب، منجر به کاهش التهاب می‌شود (۱۴).
۲- مهار سازی: از طریق چند مسیر تحریک PPARγ منجر به مهار رونویسی ژن‌های التهابی می‌شود:
الف- به کار گیری کمک فعال کننده‌های مشترک: رقابت برای کمک فعال کننده‌ها، توانایی فاکتورهای التهابی را برای پذیرش منطقه هدف روی DNA کاهش می‌دهد.
ب- برهمکنش فیزیکی PPARγ با سایر فاکتورهای رونویسی: PPARγ به فاکتورهای رونویسی از قبیل NF-κB, STAT, NFAT یا AP-1 متصل شده و مانع از همراهی آن‌ها با توالی‌های DNA می‌شود (۲۱-۱۲). برای مثال NF-κB یک فاکتور رونویسی است که به همراه کمک مهار کننده اش، IκB ، یک دیمر تشکیل داده و در سیتوپلاسم مستقر است. NF-κBتوسط عواملی مثل عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی، پرتوهای یونیزه کننده مثل UV، رادیکال‌های آزاد، سیتوکین‌ها و ....فعال می‌شود (۷).IκB ممکن است توسط IKK فسفریله شود، که این امر منجر به رها سازی NF-κB و مهاجرت آن به هسته می‌شود (۳۱-۱۰). NF-κB منتقل شده به

www.SID.ir
Archive of SID



شکل ۳-مدل فرضی مهار ژن‌های پاسخ التهابی به واسطه PPARγ:(۳۰)

برهمکنش مستقیم PPARγ با p65 و p50 منجر به مهار رونویسی به واسطه NF-κB می‌شود. برهمکنش مستقیم بین PPARγ و c-Jun منجر به کاهش اتصال AP-1 به DNA می‌شود و فعال شدن رونویسی به واسطه AP-1 را مهار می‌کند. برهمکنش بین PPARγ و NFAT منجر به کاهش ترشح IL-2 در لنفوسیت‌های T می‌شود. PPARγ فعالیت رونویسی STAT, AP-1 و NF-κB را از طریق برهمکنش مستقیم با دامنه انتهای آمینوی CBP و فاکتورهای SRC-1 مهار می‌کند؛ رقابت برای مقادیر محدود کمک فعال کننده‌ها منجر به کاهش فعالیت رونویسی می‌شود.

هسته توالی ویژه ای از ژن‌هایی مثل ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در التهاب، سمیت ، هیپوکسی و ... را تشخیص داده و منجر به کنترل رونویسی خیلی از پروتئین‌های فاز حاد التهابی می‌شود. در واقع NF-κB مسئول تجمع واسطه‌های التهابی و اکسیداتیو/ نیتروساتیو است که در نهایت این عوامل منجر به آسیب سلولی و در شرایط مزمن حتی منجر به مرگ سلولی می‌شوند (۷). علاوه بر مهار فعالیت NF-κB از طریق سنتز IκB که توسط PPARγ القا می‌شود، $15d\text{-}PGJ_2$ (یک آگونیست PPARγ) به صورت کووالانسی به IKK متصل شده و عملکرد آن را مهار کرده و از این رو مانع از فعال شدنNF-κB می‌شود. 15d-PGJ2 همچنین می‌تواند به طور مستقیم مانع از اتصال NF-κB به DNA شود، این امر از طریق آلکیلاسیون یک واحد سیستئین حفاظت شده که در دامنه اتصال به DNA قرار دارد، صورت می‌گیرد (۱۰).

ج- کنترل کیناز IκB(IKKB kinase): آگونیست‌های PPARγ مولکول‌های مهار کننده فاکتور رونویسی التهابی را از طریق PPARγ تثبیت می‌کنند. برای مثال، مهار BκNF- به واسطه 15d-PGJ2، از طریق مهار IKKBصورت می‌گیرد (۱۴).

د- سایر مکانیسم‌ها: سوموئیلاسیون PPARγ در دامنه اتصال به لیگاند باعث می‌شود PPARγ کمپلکس‌های ویژه ای را روی پروموتورهای ژن التهابی مورد هدف قرار دهد. این کمپلکس‌ها باعث مهار بیان ژن التهابی تا زمان اتصال فاکتور رونویسی (مثل NF-κB) می‌شوند. سوموئیلاسیون PPARγ و اتصال آن به این کمپلکس مهاری، مانع از حذف کمپلکس‌های مهاری از پروموتور شده، از این رو ژن‌های التهابی بیان نمی شوند (۱۴).

۳- برهمکنش با گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی: GCها (گلوکوکورتیکوئیدها) به عنوان مهار کننده التهاب، مهار کننده سیستم ایمنی و تنظیم کننده سیستم ایمنی تحت شرایط استاندارد در نظر گرفته می‌شوند. با این حال در سال‌های اخیراین دیدگاه که GCها به طور عمومی مهار کننده التهاب هستند در طیفی از سطوح، شامل CNS با چالش روبرو شده است (۷). برهمکنش فیزیکی مستقیم بین PPARγ و GCR غالب، GCR-α، به دنبال اضافه شدن 15d-PGJ2 صورت می‌گیرد. این برهمکنش منجر به مهار تولید ائوتوکسین توسط سلول‌های تحریک شده باTNF-α می‌شود. اگر GCR از طریق یک آنتاگونیست مثل RU486 بلوکه شود، منجر به

www.SID.ir

حذف اثر مهار کنندگی آگونیست‌های PPARγ می‌شود (۱۲).
۴- برهمکنش با سایر فاکتورهای رونویسی: PPARγ به طور فیزیکی با NFAT برهمکنش کرده و مانع از اتصال آن به DNA می‌شود، از این رو فعالیت رونویسی NFAT را کاهش می‌دهد (۱۲).
۵- کینازهای درون سلولی: آگونیست‌های PPARγ می‌توانند از طریقMAPK اثرات خود را بسیار سریع تر از مسیر رونویسی یا مهار ژن اعمال می‌کنند. MAPK روی شمار زیادی از فرآیندهای هسته ای و درون سلولی مثل فسفریلاسیون پروتئین‌های تنظیمی و هیستون‌ها و به دنبال آن بیان ژن، کنترل دارد. لیگاندهای PPARγ می‌توانند اعضای متنوعی از MAPK را فعال کنند (۱۲).
۶- افزایش بیان فسفات تنسین:PTEN ، یک مولکول مهار کننده توموری است که PPARγ غلظت آن را افزایش می‌دهد (۱۲).
۷- ارگانل‌های درون سلولی: آگونیست‌های PPARγ برخی اثراتشان را از طریق ارگانل‌های سلولی و به طور مستقل از PPARγ اعمال می‌کنند. مثلا سیگلیتازون و تروگلیتازون باعث رها سازی کلسیم درون سلولی از شبکه اندوپلاسمی می‌شوند (۱۲).

PPARγ و سلول‌ها و مولکول‌های التهابی:

مونوسیت‌ها و ماکروفاژها

مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، اولین سلول‌های سیستم ایمنی هستند که حضور فیزیکی و خصوصیات مهار کنندگی التهاب PPARها در آن‌ها شرح داده شد. سپس حضورPPARγ در سایر انواع سلول‌های ایمنی با منشا هماتوپوئیتیک مثل لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های کشنده طبیعی ، سلول‌های دندریتی، ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها گزارش شد (۱۲). PPARγ درتمایز و فعال کردن مونوسیت‌ها نقش دارد. به طوری که این فاکتور در مونوسیت‌های غیر فعال خون محیطی انسان که بیان کمی دارد، ولی در مونوسیت‌های فعال شده، بیان این فاکتور افزایش می‌یابد. IL-۴ باعث افزایش بیان PPARγ بعد از تحریک ماکروفاژ می‌شود. فعالیت ماکروفاژ منجر به ترشح واسطه‌های تحریک کننده التهاب می‌شود. لیگاندهای PPARγ، اثرات پیچیده ای را روی ماکروفاژ/ مونوسیت القا می‌کنند که صرفاً مهار کننده التهاب نیستند. فعالیت PPAR بیان گیرنده‌های التهابی CD14،CD11b/CD18 را القا کرده و بیان گیرنده‌های خورنده کلاس B (SR-B1 و(CD36 را افزایش می‌دهد (۱۰).

اینترلوکین۶

Il-۶ نقش مهمی در پاسخ به جراحت یا عفونت دارد و در پاسخ ایمنی، التهاب و خون سازی درگیر است. zC/EBPβ و NF-κB به ناحیه پروموتری ژن IL-۶ متصل شده و حضور آن‌ها برای رونویسی IL-۶ ضروری است. PPARγ متصل به تروگلیتازون با C/EBPβ کمپلکس تشکیل می‌دهد و منجر به کاهش اتصال آن به DNA می‌شود. کاهش تروگلیتازونC/EBPβ ، منجر به بیان ژن IL-۶ می‌شود. PGC-۱ یک کمک فعال کننده است که مربوط به هر دوی PPARγ و NF-κB است. بعد از فعال شدن توسط لیگاند، PPARγ برای مقادیر محدودPGC-۱ با NF-κB رقابت می‌کند. از این رو NF-κB از PGC-۱ جدا شده و اتصال NF-κB به DNA و فعال سازی را کاهش می‌دهد و منجر به بلوکه شدن رونویسی IL-۶ می‌شود (۱۲).

میکروگلیاها

سلول‌های گلیالی سلول‌های حمایتی سیستم عصبی هستند که که شامل آستروسیت‌ها، اولیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاها هستند. آستروسیت‌ها در متابولیسم عصبی و اولیگودندروسیت‌ها در تولید عایق میلینی سلول‌های عصبی و میکروگلیاها در ایمنی سلول عصبی نقش دارند. میکروگلیاها تقریبا ۱۰ سیستم عصبی را تشکیل داده و اولین خط دفاعی علیه پاتوژن‌های مهاجم یا سایر آسیب‌های بافت مغزی هستند (۳۲). با وجود تحریکات فعال کننده، گیرنده‌های سطحی نظارتی میکروگلیا کم شده و گیرنده‌های حفاظتی و ترمیمی افزایش می‌یابد، به طوری که بیان گیرنده‌های تیروزین فسفاتاز ،(CD)45 (MAC-1) CD14،CD11b/CD18 و نیز پروتئین‌هایی مثل ICAM-1 ، LFA-1، CD1 یا CD54 و VCAM-1 یا CD106، افزایش می‌یابد.میکروگلیاهای فعال واسطه‌های التهابی مثل سیتوکین‌ها (TNF و اینترلوکین‌های (IL-6، IL-1β و کموکین‌ها (MIP-1α وMCP-1) را ترشح می‌کنند (۳۳).در این حالت که میکروگلیاها به صورت ملایم فعال شده اند و باعث عملکردهای سودمندی مثل حذف نوروتوکسین‌ها، سلول‌های مرده و بقایای سلولی شده و با ترشح فاکتورهای تغذیه ای منجر به بقای عصبیمی شوند (۳۳). التهاب عصبی حاد منجر به تغییر شکل میکروگلیاها از شکل

Archive of SID

www.SID.ir

منشعب به شکل آمیبی شده و منجر به فنوتیپ فاگوسیتی و بیان گیرنده‌های سطحی و افزایش گیرنده‌های کمپلمان و رهاسازی طیفی از واسطه‌های التهابی مثل سیتوکین‌ها، گونه‌های واکنش گر اکسیژنی، فاکتورهای کمپلمان، محصولات ترشحی نوروتوکسیک، گونه‌های رادیکال آزاد و نیتریک اکسید می‌شوند. پاسخ کوتاه مدت به التهاب برای سیستم عصب مرکزی سودمند است چون آسیب را در میزان حداقل نگه می‌دارد و در ترمیم بافت آسیب دیده شرکت می‌کند (۳۳-۳۲) اما التهاب طولانی با ایجاد حلقه‌های بازخوردی مثبت منجر به فعال شدن سلول‌ها و واسطه‌های التهابی بیشتر می‌شود باعث ایجاد استرس اکسیداتیو/ نیتروساتیو می‌شوند (۳۳). با این حال واکنش‌های التهابی اثر محافظت عصبی نیز دارند برای مثال سلول‌های ایمنی که علاوه بر تولید مولکول‌های مخرب عصبی با تولید فاکتورهایی رشد محور عصبی، بقا و انعطاف پذیری عصبی را فراهم می‌کنند، از این رو نقش دوطرفه التهاب کاربردهای درمانی مهمی دارد (۳۴).

از آنجا که NF-κB نقش کلیدی در التهاب و استرس اکسیداتیو دارد، PPARها را می‌توان به عنوان عوامل حفاظتی معرفی کرد به طوری که قادرند از طریق مهار کردن کموکین‌ها، مولکول‌های اتصالی و متالوپروتئینازها مانع از ورود سلول‌های التهابی به سیستم عصبی مرکزی و مانع از فعال شدن بیش از حد میکروگلیاها و ماکروفاژها شوند (۳۵).

سیتوکین‌ها

سیتوکین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌های ترشحی هستند که شامل بیش از ۱۰۰ پپتید یا گلیکو پروتئین هستند. هر سیتوکین توسط انواع سلولی ویژه ای در پاسخ به طیفی از تحریکات ترشح شده و اثر ویژه ای روی رشد، تحرک، تمایز یا عملکرد سلول‌های هدف اعمال می‌کند. سیتوکین‌ها باعث مهار و تحریک پاسخهای التهابی می‌شوند و عملکرد حیاتی در کنترل پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی دارند. سیتوکین‌ها نه تنها تکوین و هومئوستازی لنفوسیت‌ها را کنترل می‌کنند بلکه با تمایز سلول‌های T منجر به تولید سلول‌های حافظه می‌شوند. سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های ایمنی، پاسخ میزبان به استرس سلولی هستند که آسیب سلولی را کاهش داده و به حداقل می‌رسانند (۱۲).

اغلب اثرات PPAR روی بیان سیتوکین ناشی از ارتباط متقابل با سایر فاکتورهای رونویسی از طریق مکانیسم‌های مهار سازی غیر ژنومی است. برخی فاکتورهای کلیدی رونویسی از قبیل NF-κB، NFAT، GATA-3 ، AP-1، T-bet یا STAT بیان ژن‌های سیتوکین را کنترل می‌کنند. برای مثال فاکتورهای رونویسی NFAT نقش مهمی در بیان ژن IL-2 در لنفوسیت‌های T دارد و در تکثیر لنفوسیت‌های T درگیر است. همراهی PPARγ با NFAT در کنترل بیان ژن IL-2 حائز اهمیت است (۱۲).

اینترفرون گاما

اینترفرون گاما نقش مهمی در واکنش‌های التهابی دارد و بیشتر توسط سلول‌های CD8، NK و CD4 تولید می‌شود. اینترفرون گاما با القای رها سازی TNF-α، NO و IL-1β از ماکروفاژها/ مونوسیت‌ها باعث واکنش اتهابی می‌شود. لیگاندهای PPARγ از طریق مهار فعالیت سلول‌های T، تولید IL-2، القای آپوپتوز یا مهار تولید IL-12 از سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن، باعث کاهش غیر مستقیم فعالیت اینترفرون گاما می‌شود. خیلی از اثرات مهار کنندگی التهاب این لیگاندها مربوط به مهار سیستم IFNγ توسط PPARγ است.

فعالیت PPARγ، بیان iNOS القا شده توسط MMP-، COX-2، IL-1، 13و mPGES-1 را در کندروسیت‌ها (سلول‌های غضروفی) مهار می‌کند. بخشی از اثر مهار کنندگی PPARγ به علت آنتاگونیزه شدن فعالیت رونویسی فاکتورهای رونویسی NF-κB, AP-1, STST و Egr-1 است (۱۵).

لیگاندهای PPARγ تولید IL-1β، αTNF- و IL-6 را در مونوسیت‌ها و بیان iNOS، ژلاتیناز B و گیرنده خورنده A در ماکروفاژها را مهار می‌کند (۳۶). $15d\text{-}PGJ_2$ تولید واسطه گرهای التهابی اینترلوکین یک بتا(IL-1β) ، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین شش(IL-6) ، اینترلوکین دو(IL-2) ، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت (MCP-1) ،پروتئین ده القایی اینترفرون گاما INF-γ-IP-10 ، ژلاتیناز B و سیکلواکسیژناز ۲ را مهار کرده وبیان iNOS را کاهش می‌دهد. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند $15d\text{-}PGJ_2$ می‌تواند التهاب را به پیش ببرد (۵).

غلظت‌های بالای لیگاندهای PPARγ باعث تمایز مونوسیت به ماکروفاژ شده و منجر به کاهش سنتز نیتریک اکسید و متالوپروتئینازها می‌شوند (۳۷). بیان PPARγ در ماکروفاژها توسط IL-4 افزایش می‌یابد. IL-4 همچنین فعالیت PPARγ را از طریق تولید لیگاندهای

www.SID.ir

درون زاد PPARγ مثل 13-hydroxyoctadecadienoic acid و 12,15- hydroxyeicosatetraenoic acid افزایش می‌دهد (۲۹). افزایش بیان PPARγ به دنبال بلوغ ماکروفاژها صورت می‌گیرد و باعث ایجاد آپوپتوز می‌شود. انفجار اکسیداتیو، بیان iNOS و تولید سیتوکین‌های IL-1β، TNF-α، IL-6، IL-12، IL-1α و MMP-9 را کاهش دهد (۱۴). لیگاندهای PPARγ به عنوان عوامل تنظیم کننده ایمنی،هم اثر تحریک کنندگی و هم اثر مهار کنندگی التهاب دارند (۳۷). PPARγ نقش مهار کنندگی التهاب خود را از طریق مهار تولید سیتوکین، افزایش بیان CD36 و افزایش خاصیت فاگوسیتوزی نوتروفیل‌های آپوپتوتیک اعمال می‌کند (۲۹). CD36 یک مولکول خورنده برای نوتروفیل‌های آپوپتوزی است که منجر به پاک سازی سلول‌های مرده می‌شود (۸).

نتیجه

از آنجائی که فعال شدن PPARها توسط لیگاندهای مصنوعی می‌تواند منجر به تغییرات متعددی در پروفایل بیان ژنی سلول‌های ایمنی در محل آسیب باشد، این ویژگی می‌تواند یک قدرت دارویی محسوب شود. PPARγ یک واسطه کنترل کننده خیلی از جنبه‌های مسیر التهابی است، با این حال برخی از اثرات مهار کنندگی التهاب که توسط لیگاندهای PPARγ القا شده است به صورت مستقل از این گیرنده‌ها هستند و فرایندهای التهابی که به طور مستقیم توسط PPARγ تنظیم می‌شوند هنوز کاملا مشخص نشده اند.

مکانیسم‌های درگیر در اثرات مهار کنندگی هر یک از PPARها باید به طور دقیقی تعیین شود. ممکن است مکانیسم‌های ویژه سیگنال، ویژه نوع سلول و حتی ویژه نوع پروموتر برای اعضای خانواده PPAR وجود داشته باشد و این واقعیت که خیلی از فعال کننده‌های مصنوعی PPARها ممکن است اثرات مستقل از گیرنده اعمال کنند، نیاز به پیش بینی موقعیت زمانی فعالیت‌های بیولوژیکی چنین ترکیباتی را در آزمایش‌های التهابی تاکید می‌کند.

فعالیت مهار کنندگی التهاب لیگاندهای PPAR در سیستم‌های مدل موشی امکان استفاده آن‌ها را برای درمان بیماری‌های خود ایمن و التهابی انسانی پیشنهاد می‌کند، با این حال برخی از داروهای موثر بر PPARها عملکرد نامطلوبی را نشان داده اند که استفاده از آن‌ها را در درمان مراحل بیماری التهابی مزمن محدود کرده است و نیاز به مطالعات بیشتر را نشان می‌دهد.

جدول۱- اثرات مهار کنندگی التهاب در بافت‌ها و سلول‌های موضع التهاب توسط لیگاندهای PPARγ از طریق مهار فعالیت‌های NF-κB،AP-1، STAT-1، Jun ، Erg-1، NFAT و GATA-3 در سلول‌ها(۳۸).

بافت های موضعی	اندوتلیوم	سلول های دندریتیک	پلاکت ها	ائوزینوفیل ها	لنفوسیت ها	ماکروفاژ ها
کاهش تکثیر کاهش مهاجرت ↓MMP-9 ↓ICAM-1 ↓TNF α ↓IL-12 ↓MCP-1 ↓MCP-3 ↓iNOS	↓ICAM-1 ↓IL-8 ↓MCP-1 ↓IP-10 ↓Mig[64] ↓I-TAC[65] ↓ET-1[66]	↓IL-12 ↓CCL3[63] ↓CCL5 ↓CD80	کاهش تجمع	کاهش کموتاکسی	کاهش تکثیر کاهش مهاجرت ↓IL-2 ↓IFN γ	↓iNOS ↓MMP-9 ↓TNF α ↓IL-1 ↓IL-6

www.SID.ir
Archive of SID

References

1. Straus DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. Trends Immunol 2007;28:551-8.
2. Hong C, Tontonoz P. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors.Curr Opin Genet Dev 2008;18:461-7.
3. Bishop-Bailey D, Bystrom J.Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta in inflammation.Pharmacol Ther 2009;124:141-50.
4. Brown GC, Neher JJ.Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons.Mol Neurobiol 2010;41:242-7.
5. Kim HY, Kim HK, Kim JR, Kim HS.Upregulation of LPS-induced chemokine KC expression by 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in mouse peritoneal macrophages.Immunol Cell Biol 2005;83:286-93.
6. Dinarello CH. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. Cell2010; 140: 935–950.
7. García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Leza JC. Is there a role for the nuclear receptor PPARγ in neuropsychiatric diseases? Int J Neuropsychopharmacol 2010;13:1411-29.
8. Asada K, Sasaki S, Suda T, Chida K, Nakamura H.Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages.Am J Respir Crit Care Med 2004;169:195-200.
9. Xing B, Xin T, Hunter RL, Bing G. Pioglitazone inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase is associated with altered activity of p38 MAP kinase and PI3K/Akt. J Neuroinflammation 2008;5:4.
10. Scher JU, Pillinger MH.15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin?Clin Immunol 2005;114:100-9.
11. Fievet C, Fruchart JC, Staels B. Genetically-engineered animals as research models for atherosclerosis: their use for the characterization of PPAR agonists in the treatment of cardiometabolic disorders. Front Biosci 2007;12:4132-56.
12. Yang XY, Wang LH, Farrar WL.A Role for PPARgamma in the Regulation of Cytokines in Immune Cells and Cancer.PPAR Res 2008;2008:1-12.
13. Qi L, Jacob A, Wang P, Wu R. Peroxisome proliferator activated receptor-γ and traumatic brain injury.Int J Clin Exp Med 2010 23;3:283-92.
14. Spears M, McSharry C, Thomson NC.Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists as potential anti-inflammatory agents in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.Clin Exp Allergy 2006;36:1494-504.
15. Afif H, Benderdour M, Mfuna-Endam L, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Duval N, Fahmi H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 expression is diminished in human osteoarthritic cartilage and is downregulated by interleukin-1beta in articular chondrocytes. Arthritis Res Ther 2007;9:1-11.
16. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocr Rev 1999;20:649-88.
17. Benayoun L, Letuve S, Druilhe A, Boczkowski J, Dombret MC, Mechighel P, Megret J, Leseche G, Aubier M, Pretolani M. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1487-94.
18. Lazennec G, Canaple L, Saugy D, Wahli W. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by their ligands and protein kinase A activators. Mol Endocrinol 2000;14:1962-75.
19. Akbiyik F, Ray DM, Gettings KF, Blumberg N, Francis CW, Phipps RP. Human bone marrow megakaryocytes and platelets express PPARgamma, and PPARgamma agonists blunt platelet release of CD40 ligand and thromboxanes. Blood 2004 1;104:1361-8.
20. Wang C, Fu M, D›Amico M, Albanese C, Zhou JN, Brownlee M, Lisanti MP, Chatterjee VK, Lazar MA, Pestell RG. Inhibition of cellular proliferation through IkappaB kinase-independent and peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of cyclin D1.Mol Cell Biol 2001;21:3057-70.
21. van Neerven S, Kampmann E, Mey J.RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in neurological and psychiatric diseases.Prog Neurobiol 2008;85:433-51.
22. Murata M, Masuko K . A Potential Role of Diet in Modulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)-Mediated Signalling in Arthritis. Current Rheumatology Reviews 2009; 5: 246-251.
23. O›Brien JJ, Ray DM, Spinelli SL, Blumberg N, Taubman MB, Francis CW, Wittlin SD, Phipps RP.The platelet as a therapeutic target for treating vascular diseases and the role of eicosanoid and synthetic PPARgamma ligands.Prostaglandins Other Lipid Mediat 2007;82:68-76.
24. Zaytseva YY, Wang X, Southard RC, Wallis NK, Kilgore MW. Down-regulation of PPARgamma1 suppresses cell growth and induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. Mol Cancer 2008;7:1-13.
25. Li M, Pascual G, Glass CK.Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene.Mol CellBiol 2000;20:4699-707.
26. Arck P, Toth B, Pestka A, Jeschke U. Nuclear receptors

Archive of SID

www.SID.ir

of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials. Biol Reprod 2010;83:168-76.
27. Heneka MT, Landreth GE.PPARs in the brain.Biochim Biophys Acta 2007;1771:1031-45.
28. Kiaei M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Huntington›s Disease. PPAR Res 2008;2008:418765.
29. Stewart AG. Mediators and receptors in the resolution of inflammation: drug targeting opportunities. Br J Pharmacol 2009;158:933-5.
30. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. J Endocrinol 2001;169:453-459.
31. Bright JJ, Kanakasabai S, Chearwae W, Chakraborty S. PPAR Regulation of Inflammatory Signaling in CNS Diseases.PPAR Res 2008;2008:658520.
32. Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer›s disease: molecular mechanisms. Int J Dev Neurosci 2006;24:167-76.
33. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? Mol Neurodegener 2009 16;4:47.
34. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Meinl E. Dual role of inflammation in CNS disease.Neurology 2007;68:58-63.
35. Bordet R, Ouk T, Petrault O, Gelé P, Gautier S, Laprais M, Deplanque D, Duriez P, Staels B, Fruchart JC, Bastide M. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. Biochem Soc Trans 2006;34:1341-6.
36. Simonin MA, Bordji K, Boyault S, Bianchi A, Gouze E, Bécuwe P, Dauça M, Netter P, Terlain B. PPAR-gamma ligands modulate effects of LPS in stimulated rat synovial fibroblasts. Am J Physiol Cell Physiol 2002;282:C125-33.
37. Decker M, Hofflich H, Elias AN. Thiazolidinediones and the preservation of beta-cell function, cellular proliferation and apoptosis. Diabetes Obes Metab 2008;10:617-25.
38. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. Pharmacol Ther 2006;110:371-85.

Archive of SID

www.SID.ir