مجله دانشکده پزشکی اصفهان **مقاله پژوهشی**
سال بیست و نهم/شماره ۱۴۵/هفته اول شهریور ماه ۱۳۹۰
تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۲۹ **تاریخ پذیرش:** ۹۰/۴/۲۵

نقش GW0742، آگونیست PPARβ/δ، بر آنژیوژنز قلبی در رت‌های نرمال و دیابتی

انسیه صالحی[۱]، دکتر مجید خزاعی[۲]، دکتر بهمن رشیدی[۳]

خلاصه

مقدمه: گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پراکسی‌زوم‌ها (Peroxisome proliferator–activated receptors یا PPAR) گروهی از فاکتورهای نسخه برداری وابسته به لیگاند هستند که در انسان دارای ۳ ایزوفرم شناخته شده‌ی β/δ، γ و α می‌باشند. از آن جایی که PPARs روی عملکرد سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد اثر می‌گذارند، اعتقاد بر این است که PPARها ممکن است در مکانیسم‌های مولکولی تنظیم کننده‌ی آنژیوژنز دخالت داشته باشند. هدف ما در این پژوهش، بررسی اثر فعال‌سازی PPARβ/δ توسط GW0742 به عنوان آگونیست اختصاصی این ایزوفرم بر روی آنژیوژنز در عضله‌ی قلبی رت‌های شاهد و دیابتی بود.

روش‌ها: ۲۴ رت نر به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم و تحت درمان قرار گرفتند. جهت ایجاد دیابت از داروی استرپتوزوتوسین استفاده گردید. گروه ۱: شاهدهایی که حلال دارو دریافت کردند، گروه ۲: شاهدهایی که روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن GW0742 به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند. گروه ۳: دیابتی‌هایی که حلال دارو دریافت کردند و گروه ۴: دیابتی‌هایی که روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم GW0742 به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند. پس از ۲۱ روز، عضله‌ی قلب حیوانات خارج شد و میزان تراکم مویرگی آن با استفاده از ایمونوهیستوشیمی بررسی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که میانگین تراکم مویرگی عضله‌ی قلبی در حیوانات دیابتی کمتر از حیوانات شاهد بود (P = ۰/۰۸). تجویز GW0742 باعث افزایش تراکم مویرگی در عضله‌ی قلبی حیوانات دیابتی (۱۱/۳ ± ۲۱۵/۸۲ در مقابل ۱۳/۳۲ ± ۱۲۱/۷۱مویرگ در میلی‌متر مربع) گردید (P < ۰/۰۵)، در حالی که تغییری معنی‌دار در میزان تراکم مویرگی عضله‌ی قلبی حیوانات شاهد (۸/۹۷ ± ۱۵۶/۳ در مقابل ۱۱/۰۸ ± ۱۵۳/۷۸ مویرگ در میلی‌متر مربع) ایجاد نکرد (P > ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که دیابت با کاهش آنژیوژنز در عضله‌ی قلبی همراه است و تجویز GW0742 به عنوان آگونیست PPARβ/δ توانست موجب بهبود آنژیوژنز در عضله‌ی قلبی رت‌های دیابتی گردد، در حالی که در عضله‌ی قلبی رت‌های شاهد این اثر را نداشت.

واژگان کلیدی: دیابت، آنژیوژنز، گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پراکسی‌زوم.

مقدمه

گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پراکسی‌زوم‌ها (Peroxisome proliferator–activated receptors یا PPAR) زیرمجموعه‌ای از ۴۸ نوع گیرنده‌ی هسته‌ای شناخته شده می‌باشند که بیان ژن را در پاسخ به اتصال لیگاند تنظیم می‌کنند (۱). مکانیسم عمل آن‌ها بدین صورت است که با گیرنده‌ی رتینوئیک، اسید هترودیمر تشکیل می‌دهند و با المان‌های پاسخی خاصی در نواحی پروموتور ژن‌های هدف تداخل می‌کنند. در غیاب لیگاند، هترودیمر PPAR/RXR با به کارگیری کمپلکس‌های مهارکننده می‌توانند نسخه برداری از ژن را سرکوب کنند. در حالی که اتصال لیگاند باعث تغییرات ساختاری در واحد هترودیمر شده، منجر به جداسازی مهارکننده و به کارگیری فعال کننده‌های همراه می‌گردید و در نتیجه باعث نسخه برداری از ژن هدف می‌شود. سه ایزوفرم شناخته شده‌ی PPARها PPARβ/δ، PPARγ

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] استادیار، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خزاعی
Email: Khazaei@med.mui.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

و PPARα می‌باشند که از لحاظ مکان قرارگیری روی کروموزوم‌ها، تمایل به لیگاند، بیان، ژن‌های هدف و عملکردهای متابولیکی با یکدیگر تفاوت دارند (۳-۲). تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپیدها، التهاب، تنظیم فشار خون و تون عروقی، آنژیوژنز و بهبود بیماری‌های دیابت، سرطان، آترواسکلروز و چاقی از اعمال بیولوژیکی شناخته شده برای آن‌ها می‌باشد (۳).

PPARδ که گیرنده‌ی هورمونی هسته‌ای ۱یا NUC1 نام دارد به عنوان PPARβ نیز شناخته می‌شود (۴). این گیرنده بر روی کروموزوم ۶ انسانی قرار گرفته (۵) و به طور عمده در عروق شامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله‌ی صاف و ماکروفاژها بیان می‌شود (۷-۶). اسیدهای چرب اشباع ۱۴ تا ۱۸ کربنه و همچنین اسیدهای چرب غیراشباع ۱۶ تا ۲۰ کربنه و پروستاگلاندین‌ها می‌توانند به این ایزوفرم از PPARها باند شوند (۸). از آگونیست‌های سنتتیک PPARβ/δ می‌توان به GW0742، GW2433، GW9578، L796449 و L165461 اشاره کرد (۹).

مطالعات نشان داده‌اند که PPARβ/δ می‌تواند نقش‌های زیادی در ترمیم زخم، متابولیسم چربی‌ها، تشکیل بافت چربی، رشد مغز، عملکرد جفت، سرطان کولورکتال و عملکرد عضله‌ی اسکلتی داشته باشد. از سوی دیگر نشان داده شده است که PPARβ/δ اثر مستقیمی در فرایندهای عروقی گوناگون مثل آپوپتوز، بقا، آنژیوژنز، التهاب و آترواسکلروز ایفا می‌کند (۹). هدف ما در این مطالعه، بررسی اثر GW0742 آگونیست اختصاصی PPARβ/δ بر آنژیوژنز عضله‌ی قلبی در گروه‌های شاهد و مدل حیوانی تیپ یک دیابتی بود.

روش‌ها

در این مطالعه ۲۴موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۳۰ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات از انستیتو پاستور تهیه شدند. در طول انجام آزمایش حیوانات در شرایط استاندارد آب، غذا، دما و نور کافی نگهداری شدند. حیوانات جهت تطابق با محیط لانه‌ی حیوانات حداقل به مدت یک هفته قبل از آزمایش در حیوان خانه گروه فیزیولوژی نگهداری شدند. کلیه‌ی مراحل آزمایشگاهی این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت.

پس از گذشت زمان تطابق، رت‌ها به طور تصادفی به ۲دسته‌ی کلی دیابتی و شاهد تقسیم شدند. جهت ایجاد دیابت از داروی STZ (Streptozotocin) استفاده گردید. STZ به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قبل از تزریق در نرمال سالین سرد حل و به صورت داخل صفاقی و دوز واحد تزریق گردید (۱۰). پس از گذشت ۷۲ ساعت با خون‌گیری از ناحیه‌ی دم، قند خون رت‌ها توسط گلوکومتر اندازه‌گیری و قند خون بالاتر از ۱۶/۷ میلی‌مول در لیتر به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

رت‌ها در ۴ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول حیواناتی بودند که از آغاز تا پایان مطالعه محلول DMSO (حلال GW0742) را به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند (شاهد). گروه دوم حیوانات غیردیابتی بودند که از آغاز تا پایان مطالعه داروی GW0742 را به عنوان آگونیست PPARβ/δ به صورت محلول درDMSO با دوز روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر

Archive of SID
www.SID.ir

کیلوگرم وزن بدن صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند (۱۱). گروه سوم رت‌هایی بودند که از یک روز بعد از تأیید دیابتی شدن تا پایان مطالعه محلول DMSO (حلال GW0742) به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند. گروه چهارم از یک روز بعد از تأیید دیابتی شدن تا پایان مطالعه داروی GW0742 را به عنوان آگونیست PPARβ/δ به صورت محلول در DMSO با دوز روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند. طول مدت مطالعه ۲۱ روز بود.

در پایان مطالعه، حیوانات با روش Cervical dislocation کشته شدند. عضله‌ی بطن چپ قلب هر حیوان خارج و در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد با PH برابر ۷/۲ به مدت ۲۴ ساعت فیکس شد. سپس در دستگاه اتوتکنیکون به ترتیب آبگیری، شفاف سازی و آغشته سازی به پارافین انجام شد. پس از آن با استفاده از دستگاه میکروتوم مقاطع بافتی ۵ میکرومتری به صورت سریال تهیه گردید. بعد از دپارافینه شدن، مقاطع بافتی با آنتی‌بادی اولیه‌ی مونوکلونال موشی CD31 محصول شرکت Abcam انکوبه شد. توزیع آنتی‌بادی با به کار بردن محلول DAB آشکار گردید. به دنبال آن جهت افزایش کنتراست زمینه از هماتوکسیلین استفاده گردید. در پایان، مقاطع بافتی عضلات قلبی حیوانات دیابتی و شاهد در زیر میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ بررسی شدند و سلول‌های اندوتلیال رنگ شده با CD31 در ۱۰ فیلد انتخابی به صورت تصادفی از هر نمونه‌ی بافتی شمارش گردید. تراکم مویرگی (Capillary density) به صورت تعداد مویرگ‌ها در هر میلی‌متر مربع گزارش شد (۱۲).

میزان دانسیته‌ی مویرگی عضله‌ی قلب در گروه‌ها به وسیله‌ی آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون Post Hoc (LSD) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. همه‌ی بررسی‌های آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت.

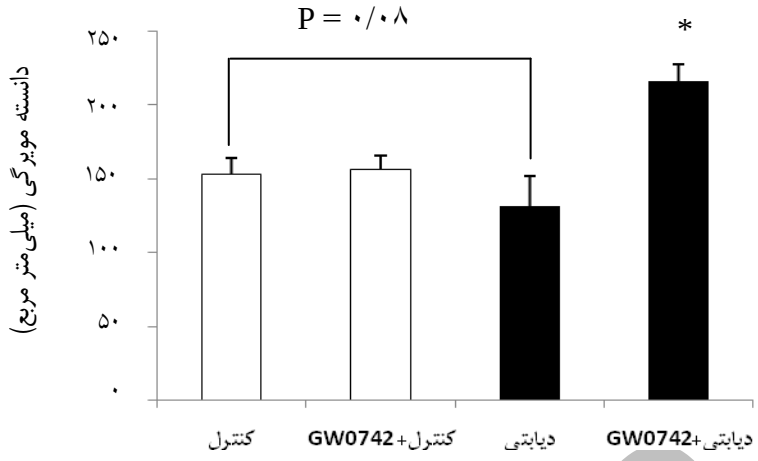
یافته‌ها

در پایان آزمایش، وزن حیوانات دیابتی کمتر از شروع مطالعه بود (۳/۲۱ ± ۲۴۳/۹۴ گرم در شروع مطالعه در مقابل ۷/۲۶ ± ۲۱۲/۴۲گرم در پایان). تجویز آگونیست PPARβ/δ نتوانست تغییر معنی‌داری در وزن حیوانات دیابتی (۴/۰۴ ± ۲۴۷/۶۶ گرم در شروع در مقابل ۴/۹۴ ± ۲۳۰/۲۱۶ گرم در پایان مطالعه) و شاهد ایجاد نماید.

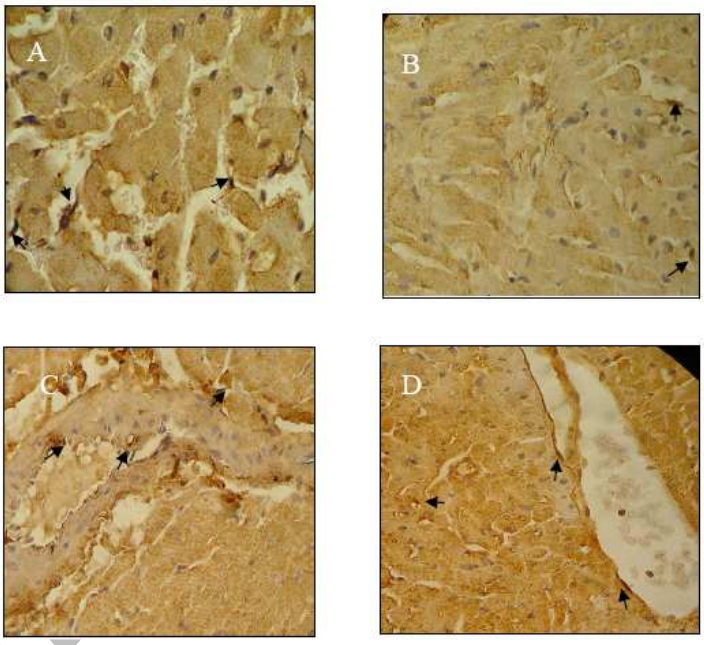
میانگین تراکم مویرگی بر حسب تعداد مویرگ در میلی‌متر مربع در ۴ گروه مورد مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

نتایج نشان داد میانگین تراکم مویرگی در عضله‌ی قلبی حیوانات دیابتی کمتر از حیوانات شاهد بود (P = ۰/۰۸). تجویز داروی GWO742 باعث بهبود آنژیوژنز در قلب حیوانات دیابتی گردید (۱۱/۳ ± ۲۱۵/۸۲ مویرگ در میلی‌متر مربع در پایان در مقابل ۱۳/۳۲±۱۲۱/۷۱در شروع). در حالی که تغییر معنی‌داری در تراکم مویرگی در قلب حیوانات شاهد ایجاد نکرد (۸/۹۷ ± ۱۵۶/۳ در مقابل ۱۱/۰۸ ± ۱۵۳/۷۸ مویرگ در میلی‌متر مربع).

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۱. نتایج حاصل از شمارش تراکم مویرگی در گروه‌های مورد مطالعه
***تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌ها**



شکل ۱. نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با ایمونوهیستوشیمی در نمونه‌ی عضله‌ی قلبی در (A) گروه‌های شاهد، (B) دیابتی، (C) شاهد درمان شده با GW0742 و (D) دیابتی درمان شده با GW0742D. اشکال با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ تهیه شده‌اند. فلش‌ها سلول‌های +CD31 که نشانگر سلول‌های اندوتلیال می‌باشد را نشان می‌دهند.

اشکالی از نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با ایمونوهیستوشیمی‌در عضله ی قلبی در گروه‌های مختلف آزمایش که با میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ تهیه شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

بحث

در این تحقیق ما به بررسی اثر آگونیست اختصاصی PPARβ/δ بر روی آنژیوژنز قلبی در حالت نورموکسی در رت‌های شاهد و دیابتی پرداختیم. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که تجویز GW0742 باعث

www.SID.ir

افـزایش معنـی‌دار دانسـیته‌ی مـویرگی در عضـله‌ی قلبـی رت‌های دیابتی گردید. آنژیوژنز یک پاسخ فیزیولوژیک بـه پدیده‌ی ایسکمی می‌باشد که به عنـوان جوانـه زدن عـروق جدید از عروق موجود تعریف می‌شـود. از عوامـل دخیـل در ایـن فراینـد مـی‌تـوان NO (Nitric oxide)، VEGF (Vascular endothelial growth factor) و گیرنده‌های آن‌ها را نام برد (۱۳). از سوی دیگر، مطالعـات موجـود حاکی از این است که بیماری دیابت با ناهنجـاری‌هـایی در ساختار عروق میکرو و ماکرو مرتبط است (۱۵-۱۴) و بر روی عوامل آنتی آنژیوژنیـک و پروآنژیوژنیـک اثـر گذاشته، منجر به بروز ناهنجاری‌های آنژیوژنز بسـته بـه نوع بافـت مـی‌گـردد (۱۴). آنژیـوژنز افـزایش یافتـه در برخی بافت‌ها مثل چشم و ضـایعات آترواسـکلروزی و از سوی دیگر آنژیوژنز ناقص در بافت‌هایی مثـل بافـت قلبی پیشنهاد می‌کند که دیابت به طـور متفـاوتی عوامـل آنژیوژنیک را تغییر می‌دهد (۱۶).

نتایج بـه دسـت آمـده از مطالعـه‌ی حاضـر نشـانگر کاهش نزدیـک بـه سـطح معنـی‌دار تـراکم مـویرگی در عضله‌ی قلبی حیوانات دیابتی در مقایسه با گروه شـاهد است. می‌توان نتیجه گرفت که دیابت بـا کـاهش تعـداد مویرگ و عروق جـانبی کرونـر همـراه اسـت. یکـی از محدودیت‌های این مطالعه این بود که میـزان دانسـیته‌ی مـویرگی قلـب در حالـت نورموکسـی بررسـی شـد و ایسکمی و شرایط هیپوکسی در قلب ایجـاد نشـده بـود. نظر به این کـه هیپوکسـی یکـی از مهـم‌تـرین تحریـک کننده‌های فرایند آنژیـوژنز اسـت چـه بسـا بـا بررسـی آنژیوژنز در شرایط هیپوکسی نتایج بارزتری به دست می‌آمد. مطالعات قبلی نشـان دهنـده‌ی کـاهش سـطح عوامـــــل آنژیوژنیـــــک NO، VEGF و bFGF (Basic fibroblast growth factor) در دیابت می‌باشـد (۱۸-۱۷). همچنین نتایج یک مطالعـه نشـان داد کـه در رت‌های دیابتی فعال سازی مسیر سیگنالینگ VEGF در مقایسه با حیوانات شاهد از کاهش معنـی‌دار برخـوردار بود (۱۹). در یک مطالعه ی کلینیکی نیز نشان داده شـده است در افراد دیابتی کـه تحـت جراحـی پیونـد عـروق کرونر قرار گرفته‌اند میزان فعالیت گیرنـده‌ی VEGFR1 بـه شـدت کـاهش یافتـه، بـه دنبـال آن میـزان تکثیـر سـلول‌هـای انـدوتلیال کـاهش و میـزان آپوپتـوز آن‌هـا افزایش می‌یابد (۲۰). اما در تضاد با این یافته‌ها پیشـنهاد گردیـده اسـت کـه کـاهش میـزان عوامـل آنژیوژنیـک مسؤول تغییرات عروق میکرو در بافت‌های هیپوکسـیک افراد دیابتی نمی‌باشـد (۲۱). ایـن گـزارش‌هـای ضـد و نقیض شاید ناشی از متفاوت بودن مدت زمـان ابـتلا بـه دیابت و نوع دیابت (نوع یک یا دو) باشد (۱۵).

در حـالی کـه مطالعـات متعـددی در مـورد نقـش ایزوفرم‌های PPARα و PPARγ بر سیستم قلبـی-عروقـی وجود دارد امـا نقـش ایزوفـرم PPARβ/δ در ایـن حیطـه کمتر مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است (۲۲)، بـه هـر حال مطالعات موجود حاکی از آن است که آگونیست‌هـای این ایزوفرم در تعدیل آنژیوژنز نقش دارد (۲۵-۲۳).

در مطالعه‌ی حاضر درمان بـا آگونیسـت اختصاصـی PPARβ/δ (GW0742) به مدت ۲۱ روز باعـث بهبـود آنژیوژنز در عضله‌ی قلبی رت‌هـای دیـابتی گردیـد، در حالی که بر روی آنژیـوژنز در عضـله‌ی قلبـی رت‌هـای شاهد تأثیر معنی‌داری نداشت. با توجه به این که در این مطالعه نوع داروی به کار رفته، طول مـدت درمـان، دوز داروی تجویز شده، نحوه ی تجویز دارو، بافت هـدف و نوع گیرنده‌ی تحریک شده در حیوانات دیابتی و شـاهد یکسان بود، نتایج متفاوت در گـروه دیـابتی و شـاهد را می‌توان این طور توجیه کرد که دیابـت بـر روی تعـادل

Archive of SID
www.SID.ir

بین سطح عوامل آنتی آنژیوژنیک و پروآنژیوژنیک اثر گذاشته و میزان مهار کننده‌ها را افزایش و میزان تحریک کننده‌ها را کاهش می‌دهد و تجویز GW0742 توانست این تغییرات را به سطح طبیعی خود بازگرداند. بنابراین پیشنهاد می‌گردد اثر داروی مذکور بر روی بیان عوامل آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک در دیابت بررسی گردد تا بتوان به نتیجه‌ای قطعی در این باره رسید.

نتایج به دست آمده از بررسی اثرات آنژیوژنیک آگونیست‌های PPARβ/δ ضد و نقیض می‌باشد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ نشان داد که تجویز GW0742 با غلظت ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به موش‌های بالغ غیر دیابتی باعث افزایش در تراکم مویرگی و Remodeling در عضله‌ی اسکلتی بعد از ۲ روز دارودرمانی گردید درحالی که بر روی عوامل آنژیوژنیک سرم در عضله‌ی اسکلتی اثری نداشت. این محققان اظهار داشتند که پاسخ آنژیوژنیک رت‌های درمان شده با آگونیست PPARβ/δ باعث القای یک پاسخ آنژیوژنیک محدود شده می‌شود (۲۶). در موافقت با نتایج ما یک مطالعه‌ی in vtiro روی سلول‌های کشت داده شده‌ی ورید نافی انسان نشان داد که تجویز GW501516 آگونیست دیگری از این ایزوفرم به صورت وابسته به دوز تکثیر سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز و همچنین میزان بیان VEGFmRNA را ظرف ۲۴ ساعت افزایش داد (۲۷). همچنین Wagner و همکاران نشان دادند که فعال‌سازی PPARβ/δ اندازه‌ی بافت انفارکت شده‌ی میوکارد را از طریق القای آنژیوژنز کاهش می‌دهد (۱۱). اما در تضاد با یافته‌های ما مطالعه‌ی دیگری حاکی از مهار سرطان کولون توسط فعال‌سازی PPARβ/δ با تجویز GW0742 بود (۲۸). شاید دلیل مغایرت نتایج ما با این مطالعه متفاوت بودن دوز و طول مدت درمان و مدل آنژیوژنز تحت بررسی باشد.

نتیجه‌گیری

این نتایج پیشنهاد می‌کند که کاربرد آگونیست‌های PPARβ/δ نیاز به بررسی دقیق‌تری در بیماران مبتلا به اختلالات آنژیوژنیک دارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بابت تأمین هزینه‌ی طرح شماره‌ی ۱۸۸۱۳۸ قدردانی می‌نماییم.

References

1. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351(11): 1106-18.
2. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. Vascul Pharmacol 2006; 45(1): 19-28.
3. Pozzi A, Capdevila JH. PPARalpha Ligands as Antitumorigenic and Antiangiogenic Agents. PPAR Res 2008; 2008: 906542.
4. Schmidt A, Vogel RL, Witherup KM, Rutledge SJ, Pitzenberger SM, Adam M, et al. Identification of fatty acid methyl ester as naturally occurring transcriptional regulators of the members of the peroxisome proliferator-activated receptor family. Lipids 1996; 31(11): 1115-24.
5. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. Mol Cell 1999; 3(3): 397-403.
6. Wang N. PPAR-delta in Vascular Pathophysiology. PPAR Res 2008; 2008: 164163.
7. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, et al .Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91(15): 7355-9.
8. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic

Archive of SID
www.SID.ir

drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(9): 4312-7.
9. Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation : modulation by PPARdelta. Science 2003; 302(5644): 453-7.
10. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. Am J Pathol 1999; 154(2): 255-63.
11. Wagner N, Jehl-Pietri C, Lopez P, Murdaca J, Giordano C, Schwartz C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta stimulation induces rapid cardiac growth and angiogenesis via direct activation of calcineurin. Cardiovasc Res 2009; 3(1): 61-71.
12. Jacobi J, Porst M, Cordasic N, Namer B, Schmieder RE, Eckardt KU, et al. Subtotal nephrectomy impairs ischemia-induced angiogenesis and hindlimb re-perfusion in rats. Kidney Int 2006; 69(11): 2013-21.
13. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nature Medicine 2003; 9: 653-60.
14. Simons M. Angiogenesis, arteriogenesis, and diabetes: paradigm reassessed? J Am Coll Cardiol 2005; 46(5): 835-7.
15. Kivela R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. Cardiovasc Diabetol 2008; 7: 13.
16. Ebrahimian TG, Tamarat R, Clergue M, Duriez M, Levy BI, Silvestre JS. Dual effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on angiogenesis in type 1 diabetic mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(1): 65-70.
17. Gao L, Yu DM. Molecular mechanism of limbs' postischemic revascularization improved by perindopril in diabetic rats. Chin Med J (Engl) 2008; 121(21): 2129-33.
18. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. Circulation 2002; 105(3): 373-9.
19. Hazarika S, Dokun AO, Li Y, Popel AS, Kontos CD, Annex BH. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. Circ Res 2007; 101(9): 948-56.
20. Sasso FC, Torella D, Carbonara O, Ellison GM, Torella M, Scardone M, et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46(5): 827-34.
21. Waltenberger J, Lange J, Kranz A .Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. Circulation 2000; 102(2): 185-90.
22. Rubenstrunk A, Hanf R ,Hum DW, Fruchart JC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. Biochim Biophys Acta 2007; 1771(8): 1065-81.
23. Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta goes vascular. Circ Res 2008; 102(2): 146-7.
24. Biscett F, Straface G, Pitocco D, Zaccardi F, Ghirlanda G, Flex A. Peroxisome proliferator-activated receptors and angiogenesis. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2009; 19(11): 751-9.
25. Muller-Brusselbach S, Komhoff M, Rieck M, Meissner W, Kaddatz K, Adamkiewicz J, et al. Deregulation of tumor angiogenesis and blockade of tumor growth in PPARbeta-deficient mice. EMBO J 2007; 26(15): 3686-98.
26. Gaudel C, Schwartz C, Giordano C, Abumrad NA, Grimaldi PA. Pharmacological activation of PPARbeta promotes rapid and calcineurin-dependent fiber remodeling and angiogenesis in mouse skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295(2): E297-E304.
27. Piqueras L, Reynolds AR, Hodivala-Dilke KM, Alfranca A, Redondo JM, Hatae T, et al. Activation of PPARbeta/delta induces endothelial cell proliferation and angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(1): 63-9.
28. Marin HE, Peraza MA, Billin AN, Willson TM, Ward JM, Kennett MJ, et al. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor beta inhibits colon carcinogenesis. Cancer Res 2006; 66(8): 4394-401.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School Orginal Article

Vol 29, No 145, 1st week, September 2011 Received: 18.4.2011 Accepted: 16.7.2011

Role of GW0742 A PPARβ/δ Agonist on Coronary Angiogenesis in Control and Diabetic Rats

Ensieh Salehi[1], Majid Khazaei MD, PhD[2], Bahman Rashidi PhD[3]

Abstract

Background: Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are ligand activated transcription factors; comprising of three isoforms in human: PPARβ/δ, PPARγ and PPARα. Since PPARs affect on cytokines and growth factors, it is suggested that PPARs may be regulated angiogenesis process. In this study, we investigated the hypothesis that activation of PPARβ /δ by GW0742 can restore coronary angiogenesis in diabetic and control rats.

Methods: Twenty-four male rats were randomly divided into four groups. For induction of diabetes we used streptozotocin (50 mg/kg). The groups were as follows: group 1: control rats were given placebo, group 2: control rats were given GW0742 (1 mg/kg/day) subcutaneously, group 3: diabetic rats were given placebo and group 4: diabetic rats were given GW0742 (1 mg/kg/day) subcutaneously. After 21 days capillary density was evaluated in cardiac muscle by immunohistochemistry.

Findings: The mean capillary density in cardiac muscles of diabetic rats were lower than control (P = 0.08). GW0742 administration could restore capillary density of the heart in diabetic rats (215.82 ± 11.3 versus121.71 ± 13.32 number of capillaries per mm^2) while could not alter capillary density in control rats (156.3 ± 8.97 versus 153.78 ± 11.08 number of capillaries per mm^2).

Conclusion: this study showed that diabetes is associated by reduced capillary density in the heart. PPARβ/δ activation by GW0742 could restore coronary angiogenesis in diabetic rats while did not change angiogenesis in non diabetic rats.

Keywords: Diabetes, Angiogenesis, Peroxisome proliferator-activated receptors.

Archive of SID

[1] MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Assistant Professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Majid Khazaei MD, PhD, Email: Khazaei @med.mui.ac.ir

www.SID.ir