




Kardiyovasküler Sistemde Karaciğer X Reseptörleri

Liver X Receptors in the Cardiovascular System

 Nur Banu BAL^a,
 Mecit Orhan ULUDAĞ^a,
 Emine DEMİREL YILMAZ^b

^aFarmakoloji ABD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
^bTıbbi Farmakoloji ABD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 19 Jun 2019
Received in revised form: 18 Jul 2019
Accepted: 19 Jul 2019
Available online: 29 Aug 2019

Correspondence:
Nur Banu BAL
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji ABD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
nurbanubal@gazi.edu.tr

ÖZET Karaciğer X reseptörleri (LXR), hücre çekirdeğinde bulunan ve “çekirdek reseptörleri” olarak sınıflandırılan reseptörlerdir. Bu reseptörlerin LXR alfa ve LXR beta olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. LXR alfa başlıca karaciğer, kalp, damarlar, böbrek, adipöz doku ve makrofajlarda eksprese olurken, LXR beta yaygın olarak birçok dokuda eksprese edilmektedir. Bu reseptörler kolesterol ve yağ asidi metabolizmasının en önemli düzenleyicileridirler. LXR endojen (oksisteroller) veya ekzojen (T0901317, GW3965 gibi) ligandlarla uyarıldığında, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturur ve hedef genin özel DNA dizisine (LXRE; LXR yanıt elemanı) bağlanarak; kolesterolün hücre dışına atılmasında, ince bağırsaklardan emilmesinde, periferden karaciğere geri gönderilmesinde ve safra içine itirahında rol alan, birçok işlevsel proteinin gen ifadelerini değiştirerek, kolesterol homeostazını düzenlerler. Ayrıca LXR agonistleri, lipogenezde rol alan transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyarak yağ asidi sentezini tetikler ve plazma trigliserid seviyelerinin yükselmesine ve karaciğer yağlanması neden olurlar. Son yıllarda LXR’lerin bu işlevlerinin yanında, farklı hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek, kalp ve damar patolojilerinde yararlı etkilerinin olduğu da ortaya konmuştur. LXR’lerin ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, diyabet ve diyabetle ilişkili kardiyovasküler patolojilerdeki rollerini incelemek için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Bu derlemede, LXR’lerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolleri ve bu hastalıkların tedavisinde ilaç hedefi olarak önemleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer X reseptörleri; kardiyovasküler sistem; ateroskleroz; hipertansiyon; miyokard iskemisi; hipertrofi; fibrozis; diyabetik kardiyomyopati; kalp; kan damarları

ABSTRACT The liver X receptors (LXRs) are ligand-activated transcription factors belonging to the nuclear hormone receptor superfamily. There are two subtypes as LXR alpha and beta. LXR alpha is primarily expressed in liver, heart, vessels, kidney, intestine, adipose tissue and macrophages, whereas LXR beta is widely expressed. These receptors are master regulators of cholesterol and lipid metabolism. When LXRs are stimulated with endogenous (oxysterols) or exogenous ligands (T0901317, GW3965 etc), they form heterodimer with retinoid X receptors and LXR-RXR heterodimers bind to their target DNA sequences (LXR response element; LXRE). In this way, LXRs regulate the cholesterol homeostasis through modulating the expression of multiple genes involved in the efflux and absorption of the cholesterol, transfer of the cholesterol from non-hepatic cells to the liver and cholesterol excretion into the bile. LXR agonists also trigger de novo fatty acid synthesis by stimulating the expression of lipogenic transcription factors and cause the elevation of plasma triglycerides and liver steatosis. In addition to these functions, it has been shown that LXRs have beneficial effects in the pathologies occurring in the heart and vessel bed through regulating the transcription of different target genes. Comprehensive researchs have been carried out to examine the roles of LXR in atherosclerosis, hypertension, cardiac hypertrophy, diabetes and diabetes-associated cardiovascular pathologies. In this review, the important roles of LXRs in cardiovascular diseases and their potential use as drug target for the treatment were summarized.

Keywords: Liver X receptors; cardiovascular system; atherosclerosis; hypertension; myocardial ischemia; hypertrophy, fibrosis, diabetic cardiomyopathy; heart; blood vessels

ÇEKİRDEK RESEPTÖRLERİ

Hücrelerde bulunan reseptörlerden biri olan çekirdek reseptörleri, hücre çekirdeğinde (nükleus) buldukları için bu adı almışlardır. İnsan genomunda 48 adet çekirdek reseptörleri olduğu bildirilmiştir. Bu reseptörler ligandla aktive edilen transkripsiyon düzenleyicileri olarak da bilinmektedir. Yağ asitleri, yağda çözünen vitaminler (D ve E vitaminleri), hormonlar (kortikosteroidler, androjenler, östrojenler), safra asidi ve oksisteroller gibi, hücre zarını kolayca geçebilen, yağda çözünen hidrofobik ligandların bağlanmasıyla aktive olurlar.^{1,2} Böylece hem fizyolojik (büyüme, gelişme, üreme vs.) hem patolojik (lipid ve glukoz metabolizmasının bozulması vs.) durumlarda, birçok dokudaki hedef genlerin transkripsiyonunu etkileyerek hücresel işlevleri düzenlerler.^{3,4}

Karaciğer X reseptörleri [liver X receptors (LXRs)] de başlıca kolesterol homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan ve hücre çekirdeğinde yer alan nükleer reseptörlerdendir. Vücuttaki birçok dokuda var olan LXR'nin kardiyovasküler sistemde kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda, damar düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde eksprese edildikleri gösterilmiştir. LXR'nin lipid ve kolesterol homeostazında görev alan moleküllerin yanında, vücuttaki farklı birçok hücresel olayda rol oynayan moleküllerin gen transkripsiyonunu düzenledikleri de gösterilmiştir. Bu durum LXR'yi kardiyovasküler, metabolik, nörodejeneratif ve inflamatuvar birçok hastalığın tedavisinde önemli terapötik hedef hâline getirmiştir. LXR'yi etkileyen ligandların geliştirilmesi ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanımıyla ilgili son zamanlarda yoğun çalışmalar yapıldığı ve önemli gelişmeler olduğu bilinmektedir.⁵ Bu derlemede, LXR'lerin çeşitli kardiyovasküler patolojilerdeki etkileri ve tedavide kullanımları ele alınmıştır.

KARACİĞER X RESEPTÖRLERİ

LXR'ler, kolesterol ve lipid homeostazının yanı sıra glukoz metabolizması ve insülin sinyal yolağının düzenlenmesinde de yer alan genlerin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer hormon reseptörleridir.^{6,7} LXR α (NR1H3) ve LXR β (NR1H2) olmak

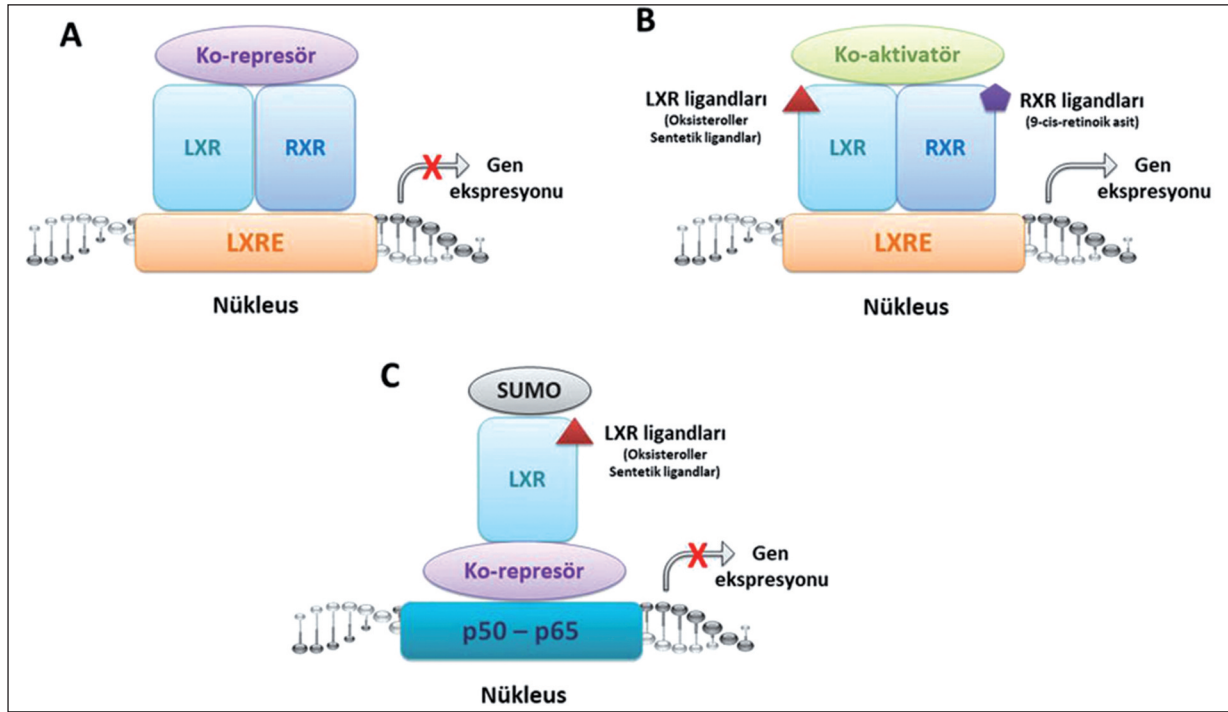
üzere iki alt tipi vardır. LXR α en fazla karaciğerde olmak üzere kalp, damar yatağı, adrenal bez, bacağırsak, adipoz doku, makrofajlar, akciğer ve böbrek gibi metabolik olarak aktif dokularda eksprese edilmektedir. LXR β ise başlıca beyinde olmak üzere birçok dokuda eksprese olmaktadır.⁸ LXR α ve LXR β farklı genler tarafından kodlanmakta ve LXR α 447, LXR β 460 amino asitten oluşmaktadır. Her iki reseptörün DNA ve ligand bağlama bölgesinin amino asit dizisi yaklaşık %77 benzerlik göstermektedir.^{9,10} Kolesterolün okside metabolitleri olan oksisterollerin LXR α ve LXR β 'ya bağlanarak onları aktive ettikleri ve bu reseptörlerin endojen ligandları oldukları bildirilmiştir. LXR'nin oksisteroller tarafından aktive edildiğinde, retinoid X reseptörü [retinoid X receptor (RXR)] ile heterodimer oluşturup hedef genin promotor bölgesindeki DNA dizisine bağlanarak transkripsiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir.^{6,8} LXR'ler, Şekil 1'de görüldüğü gibi 3 farklı transkripsiyonel aktivite yoluyla gen ekspresyonunu düzenleyebilirler:

A- Agonist yokken LXR/RXR heterodimeri korepresör molekülere (N-CoR; nükleer reseptör korepresör, HDAC; histon deasetilaz gibi) bağlıdır ve hedef genlerin transkripsiyonu baskılanır (Şekil 1A).

B- Agonist varlığında korepresör proteinler koaktivatör proteinlerle (SRC-1; steroid reseptör koaktivatör-1 gibi) yer değiştirir ve hedef genlerin transkripsiyonu sağlanır (Şekil 1B).

C- LXR'lerin agonistle aktivasyonu SUMO2/3 (small ubiquitin-like modifier 2/3) ile konjugasyonuna neden olur. SUMO2/3-LXR kompleksi, promotor bölgelerinde LXR yanıt elementlerinin (LXRE) yer almadığı nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini inhibe eder. Bu fenomen "transrepresyon" olarak bilinmektedir ve inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek LXR'lerin antiinflamatuvar etkisine katkı sağlamaktadır (Şekil 1C).

LXR aktivasyonu ile kolesterol homeostazının düzenlenmesinde özellikle makrofajlardaki LXR'nin rol oynadığı bildirilmiştir. Makrofajlarda LXR aktivasyonu, ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1; ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1) ve ABCG1 ola-



ŞEKİL 1: LXR aracılı gen ekspresyonunun düzenlenmesi.

rak bilinen kolesterol taşıyıcısı moleküllerin gen ekspresyonunu artırır. Böylece, kolesterolün plazma membranına taşınmasını ve apolipoprotein A1 (ApoA1) ve “high density lipoprotein (HDL)”e aktarılmasını sağlar.^{11,12} Bu olay, LXR’nin ateroprotektif etkilerine aracılık eden önemli mekanizmalardan biridir. LXR aktivasyonu karaciğer ve makrofajlarda “low density lipoprotein (LDL)” reseptörünün (LDLR) indüklenebilir degrade edici molekülü olarak bilinen IDOL ekspresyonunu artırarak LDL reseptörünün degradasyonuna ve hücre içine kolesterol girişinin engellenmesine neden olur.¹³ LXR aktivasyonu karaciğerde sitokrom p450 7A1 (CYP7A1) ekspresyonunu artırarak kolesterolün safra asidine dönüştürülmesini tetikler. Ayrıca ABCG5 ve ABCG8 kodlu taşıyıcıların ekspresyonunu artırarak safra içine kolesterol atılmasını tetikler.^{14,15} İnce bağırsakta LXR aktivasyonu, ABCA1’in ekspresyonunu artırarak kolesterolün HDL’ye taşınmasını ve HDL oluşumunu artırır. Bunun yanında ABCG5 ve ABCG8’in ekspresyonunu tetikleyerek intestinal kolesterol atılımını artırır.¹⁶ LXR’nin aktivasyonu aynı zamanda ince bağırsakta kolesterol absorpsiyonunda rol oynayan Niemann-Pick C1-benzeri protein 1 [Niemann-Pick

C1-like protein 1 (NPC1L1)] ekspresyonunu azaltarak kolesterol emilimini inhibe eder.¹⁷ Bu şekilde hücrelerde aşırı kolesterol birikimi LXR’nin aktivitesi ile önlenmeye çalışılır. Bazı kaynaklarda LXR “*kolesterol sensörü*” olarak da tanımlanmaktadır.^{18,19}

LXR, kolesterol metabolizmasının yanı sıra hepatik lipogenezin düzenlenmesinde de rol oynar. LXR aktivasyonu, karaciğerde sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c [sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c)] ekspresyonunu artırır. SREBP-1c, de novo yağ asidi sentezinin en önemli düzenleyicisidir ve bu süreçte yer alan tüm genlerin transkripsiyonunu tetikler.²⁰ LXR aktivasyonu hem SREBP-1c’nin hem de hedef molekülleri olan yağ asidi sentaz (FAS) ve stearylkoenzim A desaturaz1 (SCD1)’in ekspresyonunu artırarak yağ asidi biyosentezini tetikler. Bu durum karaciğerde trigliserid sentezini artırır ve “very low density lipoprotein” sekresyonuna yol açar.²¹ Sentetik LXR agonistleri farelere verildiğinde, karaciğerde ve geçici olarak plazmada trigliserid seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.^{22,23} LXR kolesterol homeostazındaki yararlı etkilerinden dolayı özellikle ateroskleroz tedavisinde ilgi çeken terapötik bir hedeftir. Ancak LXR ligandlarının li-

pojenik etkileri, kullarımlarını kısıtlayan önemli bir sorundur. Bu yüzden çeşitli hastalıkların tedavisinde hedef olarak görülen LXR için yan etkileri azaltılmış, lipojenik yolaktaki genleri etkilemeyen (gen-selektif) agonistlerin geliştirilmesine gereksinim vardır.

LXR aktivasyonunun kolesterol homeostazı ve lipogenezin düzenlenmesinde etkilediği hedef genler ve etkileri **Şekil 2**'de özetlenmiştir.

KARACİĞER X RESEPTÖRLERİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

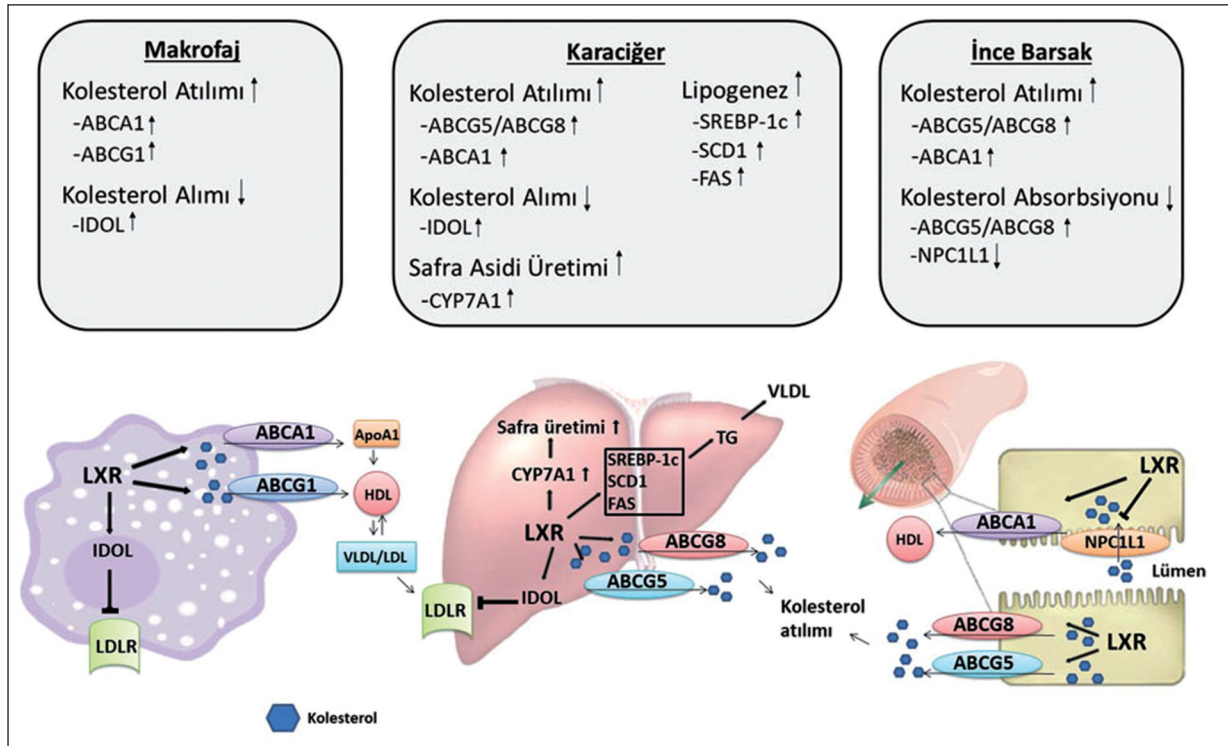
LXR aktivasyonunun kolesterol metabolizması üzerindeki yararlı etkilerinin gözlenmesinin ardından, 2000'li yılların başında hem LXR α hem de LXR β 'yi aktive eden sentetik ligandlar (T0901317, GW3965) geliştirilmiştir.^{22,24} Daha sonra, farklı doku ve reseptör seçiciliğine sahip sentetik bileşikler (LXR-623, GW3640, AZ876, ATI-829, WAY-252623 gibi) sentezlenerek prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır.²⁵⁻³⁰ Son yıllarda yapılan çalışmalar, LXR'nin kolesterol homeostazının sürdürülmesinin yanında; inflamasyonun baskılanmasını, oksidatif stres ve apoptozun engellenmesini, insülin direnci ve kardiyak hipertrofinin azaltılmasını sağlayarak birçok kardiyovasküler patolojide koruyucu rolü olduğunu göstermiştir.³¹⁻³³

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; lipid metabolizmasındaki değişikliklerin rol oynadığı, arter duvarına dolaşımdaki monositlerin yapışması ve intimanın altına geçmesi, hasarlı endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin etkileşimleri ile seyreden, trombüs oluşumunun da eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Aynı zamanda kalp, böbrek, beyin ve iskelet kası gibi birçok organın işlevinin bozulmasına da yol açar. LXR'lerin kolesterol metabolizmasını düzenledikleri, inflamatuvar genlerin ekspresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskıladıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu yüzden LXR'ler ateroskleroz gelişiminin önlenmesi ve tedavisi için hedef kabul edilmiş ve LXR'nin aterosklerozdan koruyucu etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.¹⁸

Aterosklerozun erken döneminde okside-LDL formunun arter duvarındaki makrofajlarda birikimi ile köpük hücreleri oluşmaktadır. Hem LXR α hem de LXR β geni silinmiş farelerde köpük hücre oluşumunda artış gözlenmiştir, bu sonuç, LXR'lerin kolesterol homeostazında rolü olduğunu göstermiştir.³⁴ LXR'lerin, kolesterolün HDL'ye aktarılması ve HDL formunda periferik dokulardan karaciğere taşınmasında yer alan bazı genlerin ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir. LXR'ler kolesterolün karaciğere geri taşınmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu artırarak [kolesterolün hücre dışına atımında rol alan ABCA1, ABCG1 ve ApoE; plazma lipid transportunda rol alan kolesterol ester transfer protein (CETP) ve fosfolipid transfer protein (PLTP)] damar duvarında kolesterol birikimini sınırlamaktadır (**Şekil 2**).^{34,35} Joseph ve ark., sentetik LXR agonisti GW3965'in, yüksek yağlı diyetle beslenen LDLR geni silinmiş ve ApoE geni eksik erkek farelerde aterosklerotik lezyon boyutunu %50 azalttığını göstermişlerdir.²¹ Terasaka ve ark. ise yüksek kolesterolü diyetle beslenen farelerde T0901317 tedavisinin aterosklerotik lezyon alanını %70 azalttığını, aort dokusunda ABCA1 ve ABCG1 ekspresyonunu artırdığını, inflamatuvar genlerin ekspresyonu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.³⁶ Verschuren ve ark. da T0901317 ile LXR aktivasyonunun aterosklerotik plak oluşumunu azalttığını, lezyon gelişiminde rol oynayan yolakları baskıladığını hem de plak oluşumunu geri çevirdiğini göstermişlerdir.³⁷ Tüm bu veriler, LXR'nin aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde önemli rolünün olduğunu ortaya koymaktadır.

Makrofajlarda LXR'lerin aktivasyonu inflamatuvar süreçlerin baskılanmasıyla sonuçlanır ve bu durum LXR'lerin ateroprotektif etkilerine katkı sağlar. LXR'lerin agonistle aktivasyonu inflamatuvar mediyatörlerin [indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz, siklooksijenaz-2, interlökin-6 (IL-6) gibi] indüklenmesini baskılamaktadır.¹⁰ LDLR geni silinmiş aterosklerozlu farelerde, makrofajlardaki LXR α ekspresyonunun selektif olarak artışının plazma inflamatuvar sitokinleri olan IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeyini ve aterosklerotik lezyon gelişimini azalttığı bildirilmiştir.³⁸ Ayrıca T0901317 ile LXR aktivasyonunun proinflamatuvar E-selektin, intraselüler adezyon



ŞEKİL 2: LXR aktivasyonunun kolesterol homeostazı ve lipogenez üzerindeki etkileri.

molekül-1 (ICAM-1) ve CD44 gibi adezyon moleküllerinin vasküler ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.³⁷ Endotel işlev bozukluğunun aterosklerozun erken evresinde meydana geldiği ve inflamasyonun endotel işlev bozukluğunun önemli tetikleyicilerinden biri olduğu bilinmektedir. Damar endotel hücreleri tarafından oluşturulan endotelin-1 (ET-1) inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Gao ve ark., LXR aktivasyonunun NF- κ B ve Aktivatör protein-1 (AP-1) sinyalini baskılayarak lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenen ET-1 ekspresyonundaki artışı azalttığını bildirmişlerdir.³⁹

Endotel işlevinin bozulması ve intima hasarı ile aterosklerozun gelişimi hızlanmaktadır ve bu duruma, düz kas hücrelerinin çoğalması ve trombüs oluşumu eşlik etmektedir. Makrofajlarda LXR uyarısı birçok çalışmada detaylı gösterilmesine rağmen ateroskleroz gelişiminde önemli olan endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde LXR aktivasyonunun etkisi ayrıntılı araştırılmamıştır. LXR, endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Fare aort dokusunda LXR ekspresyonunun dağılımı incelediğinde, torasik

aortada, aortik arka göre daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Blaschke ve ark., hem LXR α hem LXR β 'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinde eksprese edildiğini ve LXR'nin T0901317 ve GW3965 ile aktivasyonunun balon hasarı sonrası neointima oluşumunu ve damar düz kas hücre proliferasyonunu engellediğini göstermişlerdir.⁴¹ Karotid arter hasarı oluşturulmuş fare ateroskleroz modelinde, LXR ligandlarının endotel progenitor hücrelerinin migrasyonunu ve çoğalmasını sağlayarak hasarlı damarı onardıkları bildirilmiştir.⁴² Spillmann ve ark., LXR agonistleri T0901317 ve GW3965'in kolesterol homeostazını düzenleyici etkilerinden bağımsız olarak doğrudan antiapoptotik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle TNF- α ile tetiklenen endotel işlev bozukluğunu düzelttiğini ve NO biyoetkinliğini iyileştirdiğini ileri sürmüşlerdir.⁴³ Chen ve ark., ApoE geni silinmiş farelerde LXR aktivasyonunun aort duvarında plak oluşumunu azalttığını ve endotel bağımlı gevşemeyi artırarak damar işlevlerini iyileştirdiğini göstermişlerdir.⁴⁴

LXR'nin ateroskleroz tedavisinde kolesterolün hücre dışına atılması ve karaciğere geri gönderil-

mesi, makrofaj aktivitesi ve vasküler protektif etkileriyle ilgili çalışmalar devam etmekte ve yeni yararlı etkileri ortaya çıkarılmaktadır. Aterosklerotik lezyonların gelişiminin önlenmesi ve tedavisi kardiyovasküler olayların engellenmesinde de önemlidir, bu yüzden LXR'nin yararlı etkileriyle ilgili daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, patogeneğinde birçok genetik ve çevresel faktörün rol oynadığı kardiyovasküler hastalıktır. Hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonlar (iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, inme, periferik vasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı gibi), dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.⁴⁵ Son yıllarda yapılan çalışmalar, LXR aktivasyonunun hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler değişikliklerde yararlı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi [renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)] kan basıncının, sıvı-elektrolit dengesinin ve sistemik damar direncinin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sistemdir. LXR'nin, RAAS'nin farklı basamaklarını etkileyerek kan basıncının kontrolünde rol aldığı bildirilmiştir. LXR agonistleri GW3965 ve T0901317 farelere gavaj yoluyla tek doz uygulandığında, kısa süre içerisinde böbrek dokusunda renin mRNA seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Fakat LXR geni silinmiş farelerde, beta adrenerjik uyarı altında renin ekspresyonu artışı gözlenmemiştir. Bu bulgu, LXR sinyali ve RAAS arasında etkileşim olduğunu göstermiştir.⁴⁶ Daha sonraki çalışmalarda, kronik LXR aktivasyonunun böbrek ve kalp dokusunda izoproterenol uygulamasıyla indüklenen renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1R) ekspresyonundaki artışı inhibe ettiği bulunmuştur.⁴⁷ Ayrıca GW3965 ile LXR aktivasyonunun, sıçanlarda anjiyotensin II ile indüklenen kan basıncı artışı önlediği ve anjiyotensin reseptör tip II (AT2R)'nin mezenterik arterdeki ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir.⁴⁸ Damar düz kas hücrelerinin T0901317 ile 6 saat inkübasyonu sonucu AT1R mRNA ekspresyonunun, 12 saat inkübasyonu sonucu AT1R protein ekspresyonunun azaldığı bildi-

rilmiştir.⁴⁹ AT1R ekspresyonunun azaltılması, aterosklerotik lezyon gelişiminin önlenmesi, hipertansiyonda damar işlevinin düzelmesi ve kan basıncının düşürülmesi açısından önemlidir. Başka bir çalışmada da T0901317'nin abdominal aort konstriksiyonuna bağlı kan basıncı artışı azalttığı, fakat bu etkinin LXRα eksik farelerde ortaya çıkmadığı gözlenmiştir.³³ Ekibimiz tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda deoksikortikosteron asetat [deoxycorticosterone acetate (DOCA)]-tuz hipertansiyon modeliyle indüklenen kan basıncı artışının GW3965 tedavisiyle anlamlı olarak düşüğü ve plazma NO seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir.⁵⁰ Aynı çalışmada, GW3965 tedavisinin hipertansif sıçanların torasik aort dokusunda potasyum klorür ve fenilefrinle indüklenen kasılma yanıtlarını düzelttiği, NF-κB ve TNF-α protein ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰ Hipertansiyona bağlı gelişen kardiyak değişikliklerde GW3965 ile LXR aktivasyonunun etkisi başka bir çalışmamızda incelenmiştir. DOCA-tuz hipertansif sıçanlarda GW3965 tedavisinin; noradrenalinle indüklenen papiller kas kasılmasını artırdığı, plazma ve sol ventrikül doku homojenatında total antioksidan kapasite (TAK)'yi yükselttiği, sol ventrikülden inflamasyon, fibrozis ve endoplazmik retikulum stresine ilişkili moleküllerin (sırasıyla; NF-κB, MMP-2, GRP78) protein ekspresyonunu azalttığı ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmada GW3965'in plazma lipid seviyelerini (HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid) değiştirmediği, hepatosit balon dejenerasyonuna yol açmadığı, portal inflamasyon ve fibrozis gelişimini düzelttiği de gösterilmiştir.⁵¹

Tüm bu bulgular, LXR'nin hem RAAS'nin aktivasyonunu düzenleyerek hem de ondan bağımsız olarak farklı mekanizmaları etkileyerek kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir.

İSKEMİ-REPERFÜZYON

Akut miyokard infarktüsü, tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.⁵² Önemli bir klinik sorun olan miyokardiyal iske mi/reperfüzyon hasarına yönelik olarak, reperfüzyonu sağlamayı ve reperfüzyon hasarını azaltmayı amaçlayan yeni far-

makolojik veya moleküler tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok çalışmada, LXR aktivasyonunun iskemi-reperfüzyona bağlı gelişen hasarda olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Lei ve ark., LXR α ve LXR β 'nin kalp dokularında (sol ventrikül, sağ ventrikül, atriyum, septum), HL-1 hücrelerinde ve izole kardiyomiyositlerde eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca farelerde koroner arter ligasyonu ile miyokard infarktüsü oluşturulduktan 24 saat sonra, kalpte LXR hedef genlerinin ve LXR β 'nin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. İskemi/reperfüzyondan önce GW3965 uygulaması ile LXR aktivasyonu, sol ventrikülün kasılma işlevini düzeltilmiş ve infarkt alan boyutunu azaltmıştır. GW3965 tedavisinin, HL-1 hücrelerinde hipoksi-reoksijenasyon ile indüklenen apoptoza karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁵³ He ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hem LXR α hem LXR β 'nin fare kalp dokusunda eksprese edildiği, fakat LXR α 'nın ekspresyonunun iskemi/reperfüzyondan sonra arttığı ileri sürülmüştür. LXR α /LXR β dual agonistlerinin (GW3965 ve 22-(R)-hidroksikolesterol) oksidatif ve nitrozatif stresi inhibe ederek, endoplazmik retikulum stresi (ERS) ve mitokondri aracılı apoptotik yolları baskılayarak, iskemi/reperfüzyonun neden olduğu infarkt alanını azalttığı ve kardiyak işlev bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir. LXR α geninin siRNA ile kalpte seçici olarak silinmesi bu agonistlerin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırırken, LXR β 'nin silinmesi olumlu etkileri engellememiştir. LXR α / β birlikte silinmiş ve LXR α silinmiş hayvanlarda iskemi/reperfüzyon hasarı, bu hasarla ilişkili oksidatif/nitrozatif stres, ERS ve mitokondri işlev bozukluğu artarken sadece LXR β silinmiş hayvanlarda bu değişiklikler gözlenmemiştir. Ayrıca LXR α / β birlikte silinmiş veya tek başına LXR α silinmiş hayvanlarda, LXR agonistlerinin kardiyoprotektif etkileri tamamen ortadan kalkarken, LXR β silinmiş hayvanlarda korunmuştur. LXR α 'nın adenoviral transfeksiyonla kalpte aşırı ekspresyonu iskemi/reperfüzyon hasarını azaltırken, LXR β 'nin aşırı ekspresyonu bu hasarı etkilememiştir.³¹ Tüm bu bulgular, LXR'lerin kalp dokusunda bazal durumda eksprese edildiklerini, miyokard infarktüsüyle ak-

tive olarak iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduklarını ve bu etkide LXR α alt tipinin başlıca rol oynadığını göstermektedir.

KARDİYAK HİPERTROFİ

Kardiyomiyositler çoğalamayan hücrelerdir. Bu yüzden kan basıncı artışı gibi patofizyolojik bir uyarıya ventrikül duvarındaki stresi azaltmak ve kasılma gücünü artırmak için hipertrofik büyüme yoluyla yanıt verirler. Katekolaminler, büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaaktif peptidler gibi çeşitli nörohumoral maddelerin aracılık ettiği uyarılar ve mekanik yük artışı kardiyomiyositlerde bir dizi sinyal ileti yolağını aktive eder. Başlangıçta bu adaptif mekanizmalar kompensatuvardır. Fakat stres devam ettiğinde maladaptif forma dönüşür ve kalpte konsentrik-eksentrik büyümeye yol açar. Son zamanlarda LXR aktivasyonunun hipertrofi sürecinde rol oynayan farklı yollarda yer alan birçok genin transkripsiyonunu düzenlediği ileri sürülmüştür.

Kalpte remodeling sürecine katkı sağlayan kardiyak hipertrofide LXR α 'nın düzenleyici rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. LXR agonistlerinin anjiyotensin II, ET-1, LPS, fenilefrin gibi farklı uyaranlarla tetiklenen hücrel hipertrofiyi azalttıkları bildirilmiştir.^{28,33,54,55} Kuipers ve ark., T0901317 ile LXR aktivasyonunun kardiyomiyosit kültüründe ET-1 ile indüklenen hipertrofiyi azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, yabanıl tip ve LXR α geni silinmiş farelerde abdominal aort konstriksiyonuyla kardiyak hipertrofi modeli oluşturulmuştur. T0901317 uygulaması, yabanıl tip farelerde kardiyak duvar kalınlığını, ortalama arteriyel kan basıncını ve sol ventrikül ağırlığı/vücut ağırlığı oranını azaltmıştır. Fakat LXR α geni silinmiş farelerde bu etkiler gözlenmemiştir.³³ Bu sonuçlar, LXR aktivasyonunun kardiyak hipertrofi üzerindeki yararlı etkilerinin LXR α izoformuna bağlı olabileceğini göstermiştir. Wu ve ark., farelerde basınç yüklemesiyle (pressure overload) indüklenen sol ventrikül hipertrofi modelinde kardiyak LXR α ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, hipertrofi gelişiminin LXR α geni silinmiş farelerde yabanıl farelere göre daha şiddetli olduğu gözlenmiştir.

T0901317 tedavisi, anjiyotensin II ve LPS uygulamasıyla tetiklenen kardiyomiyosit hipertrofini baskılamıştır. Ayrıca LXR aktivasyonu NF- κ B sinyalini ve ilişkili inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu azaltmıştır.⁵⁵ Bu sonuçlar LXR'nin kardiyomiyositlerde NF- κ B sinyalini baskılayarak kardiyak büyümeyi ve inflamasyonu düzeltebileceğini göstermektedir. Cannon ve ark., iki farklı hipertrofi modeli kullanarak [transvers aort konstriksiyonu (transverse aortic constriction; TAC) veya anjiyotensin II infüzyonu] kalpte LXR α aktivasyonunun kardiyak büyüme ve remodeling sürecini önlediğini göstermişlerdir. LXR α 'nın kalpte aşırı ekspresyonu, beş haftalık TAC uygulamasıyla kardiyak hipertrofi oluşturulmuş farelerde hipertrofi ve fibrozis gelişimini azaltmıştır. LXR α 'yı aşırı eksprese eden transgenik farelerde, anjiyotensin II infüzyonuyla tetiklenen kardiyak hipertrofi ve fibrozis gelişiminin ve hemodinamik parametrelerdeki bozulmanın yabancı tip farelere göre daha az olduğu gözlenmiştir.⁵⁴ Cannon ve ark.'nın başka bir çalışmasında, LXR agonisti AZ876'nın, 6 haftalık TAC uygulamasıyla tetiklenen kalp ağırlığındaki artışı, kardiyak fibrozis ve işlev bozukluğunu önlediği bildirilmiştir. AZ876 tedavisi kan basıncını etkilemezken, hipertrofi ve fibrozis ile ilişkili genlerin ekspresyonundaki artışı baskılamıştır. Ayrıca kardiyomiyosit kültüründe, transforme edici büyüme faktörü-beta [transforming growth factor-beta (TGF- β)] ve anjiyotensin II uygulaması ile indüklenen fibroblastlardaki kollajen sentezindeki artışı ve fenilefrinle indüklenen hipertrofiyi önlemiştir.²⁸

Tüm bu çalışmaların sonuçları; kardiyak hipertrofinin önlenmesinde LXR'nin rolü olduğunu, ortaya çıkan olumlu etkilerin kan basıncının düzenlenmesinden bağımsız olarak doğrudan kalp üzerindeki etkilerine bağlı olabileceğini, kardiyak remodeling gelişimi ve işlev bozukluğunda LXR α alt tipinin koruyucu rolü üstlendiğini göstermektedir.

KARDİYAK FİBROZİS

Ekstraselüler matriksin degradasyonu ve kollajen liflerin depolanması ile ortaya çıkan fibrozis, sol ventrikül hipertrofinin gelişimine katkı sağlayan

ve kalbin işlevlerini bozan bir olaydır. Kardiyak fibrozisin, miyositler arasındaki elektriksel iletişimi bozarak kalbin kontraktilesinin değişmesine, aritmi riskinin yükselmesine ve ventrikülün sertleşmesine yol açtığı bilinmektedir. LXR'nin kalpte kardiyomiyositlerin yanı sıra fibroblastlarda da eksprese edildiği ve LXR aktivasyonunun fibrotik süreçte yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

LXR aktivasyonunun, sol ventrikül remodelingine katkı sağlayan fibroblast sayısının artışı engellediği gösterilmiştir. Yeni LXR agonisti AZ876 ile LXR aktivasyonunun hem miyofibroblast dönüşümünü baskıladığı hem de anjiyotensin II ve TGF- β ile indüklenen kollajen sentezini önlediği bildirilmiştir.²⁸ Ayrıca kronik basınç yüklemesi yapılmış veya diyabet oluşturulmuş hayvan modellerinde, LXR agonizmasının fibrotik gen ekspresyonunu baskılayarak diyastolik işlev bozukluğunu iyileştirdiği gözlenmiştir.^{28,32} Spesifik olarak kalpte LXR α aşırı ekspresyonunun fibrozis ile ilişkili gen ekspresyonunu azalttığı ve antifibrotik etki gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁴ Ekibimiz tarafından yapılan çalışmada, DOCA-tuz hipertansif sıçanlarda gelişen kardiyak ve hepatik fibrozisin LXR agonisti GW3965 tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir.⁵¹ Bu çalışmada, GW3965 tedavisinin karaciğer yağlanmasından önceki aşamada gözlenen hepatosit balon dejenerasyonuna yol açmadığı ve plazma lipid seviyelerini yükseltmediği de gözlenmiştir. Ayrıca LXR'nin makrofajlarda NF- κ B sinyalini baskılayarak matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu azalttığı, DOCA-tuz hipertansif sıçanların sol ventrikülündeki MMP-2 ekspresyonundaki artışı geri çevirdiği bildirilmiştir.⁵¹ Bu sonuçlar, ekstraselüler matriks döngüsünün düzenlenmesinde LXR'lerin bir rolü olabileceğini göstermiştir.⁵⁶ LXR aktivasyonunun, anjiyotensin II ile tetiklenen fibroblast proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks oluşumunu azalttığı ileri sürülmüştür.²⁸ TGF- β , kardiyak remodeling gelişiminde birçok inflamatuvar ve fibrotik hücrel sinyal yolağında rol alan önemli bir mediyatördür. Farelerde TAC ile indüklenen kardiyak hipertrofi modelinde LXR aktivasyonunun TGF- β ve Smad2/3 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.²⁸ Bu çalışmalar, LXR'lerin fibrozis gelişiminde rolü olduğunu ve kardiyovasküler remodeling sürecinde fibrozisin önlenmesinde

LXR'lerin terapötik bir hedef olabileceğini göstermektedir.

HÜCRE ÖLÜMÜ

Apoptoz veya nekropitoz ile ilişkili hücre ölümüne bağlı kardiyomiyositlerin azalması, kalp yetmezliği, iskemi-reperfüzyon ve miyokard infarktüsü gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemlidir.⁵⁷ Erişkin kalbindeki kardiyomiyositler, terminal olarak farklılaştığı ve çoğalma yeteneklerini kaybettikleri için onların sağkalımı, kalbin işlevlerinin sürdürülmesi için çok önemli ve gereklidir. Hipoksik ve iskemik uyarılar, apoptoz ve nekropitozu tetikleyen reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)]'nin üretimini artırır. Son zamanlarda infarktüsle kalplerde LXR'nin apoptozdaki rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Global iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş kalpte LXR agonist uygulamasının; infarkt alanını azalttığı, sol ventrikül işlevini iyileştirdiği, kaspaz-3 ekspresyonunu azaltarak hipoksi-reoksijenasyonla tetiklenen apoptozu önlediği bildirilmiştir.⁵³ He ve ark.nın yaptığı çalışmada, akut ve kronik iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumada başlıca LXR α alt tipinin rol oynadığı ileri sürülmüştür. LXR'nin infarkt alanı azaltıcı etkilerinin, kaspaz-12 ile ERS aracılı ve kaspaz-9 ile mitokondri aracılı apoptotik yolların baskılanmasıyla meydana geldiği gözlenmiştir.³¹ LXR'nin aynı zamanda ROS üretimi ve oksidatif stresin inhibisyonu yoluyla, hücre sağkalımını düzenleyebildiği, hiperglisemi ve diyabetle tetiklenen apoptozu önleyebildiği gösterilmiştir.^{32,43,58,59} Makrofajların apoptotik hücrelerin fagositozunda rol oynadığı bilinmektedir ve dolayısıyla miyokard infarktüsü sonucu gelişen doku hasarının onarımında önemli işlevleri vardır. Apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılamaması inflamatuvar yolları tetikleyebilmektedir. LXR sinyalinin apoptotik hücrelerin yok edilmesinde önemli rolü olduğu ve makrofajların fagositik aktivitelerini artırdığı da bildirilmiştir.^{60,61} Tüm bu bulgular, LXR'nin apoptozla ilişkili çeşitli yolları etkileyerek (mitokondri ve endoplazmik retikulum aracılı apoptotik yollar, apoptotik hücrelerin yok edilmesi vs.), kardiyovasküler hasarın önlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

DIYABETİK KARDİYOMİYOPATI

Vücudun enerji homeostazının ve glukoz kullanımının bozulması, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan insülin direnci ve Tip II diyabet gelişimine yol açmaktadır. Diyabetin ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı, kardiyak hipertrofi ve diastolik işlev bozukluğunu tetiklediği bilinmektedir. LXR, diyabet ve diyabetle ilişkili hastalıkların tedavisi için de terapötik hedef olarak görülmektedir.⁴ Diyabeti tetikleyen metabolik stresin düzenlenmesinde ve glukoz metabolizmasında LXR'nin önemli olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Tip II diyabet ve insülin direnci geliştirilen hayvan modellerinde, LXR agonistlerinin plazma glukoz seviyesini düşürdüğü ve glukoz toleransı ile insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶²⁻⁶⁴ LXR'nin glukoz homeostazı üzerindeki yararlı etkileri karaciğer, adipoz doku, iskelet kası, pankreas gibi birçok organda ortaya konmuştur. Karaciğerde LXR aktivasyonunun; "peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)" gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α), fosfoenolpirüvat karboksikinas (PEPCK) ve glukoz-6-fosfataz genlerinin ekspresyonunu azaltarak glukoneogenezi baskıladığı ve glukokinaz enzimini indükleyerek hepatik glukoz kullanımını artırdığı gösterilmiştir.^{62,64} LXR'nin adipoz doku ve iskelet kasında glukoz taşıyıcısı GLUT4'ün transkripsiyonunu düzenlediği, hem normal koşullarda hem diyabetik durumda periferik dokulara glukoz alınmasını artırdığı bildirilmiştir.⁶⁵ LXR β eksik olan farelerin glukozla tetiklenen insülin salımının bozulduğu ve pankreasın ada hücrelerinde LXR β 'nin önemli homeostatik rolü olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Ayrıca LXR agonistlerinin pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırdığı bildirilmiştir.^{63,66}

Diyabetik kardiyomiyopati; kardiyak metabolik bozukluklar, oksidatif/nitrozatif stres, inflamasyon, kardiyomiyosit apoptozu, sol ventrikül işlev bozukluğu gibi patolojik olayların yer aldığı diyabetle tetiklenen bir komplikasyondur.⁶⁷ Birçok çalışmada, diyabetik kardiyomiyopatiye karşı LXR α aktivasyonunun koruyucu rolü olabileceği gösterilmiştir.^{32,67,68} He ve ark., erkek diyabetik farelerde hipergliseminin selektif olarak LXR α ekspresyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca GW3965 tedavisinin; insülin direncini azaltarak, p38 MAPK (mito-

jenle aktive edilen protein kinaz) ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) fosforilasyonunu inhibe ederek, oksidatif/nitratif stresi azaltarak, NF- κ B aktivasyonunu ve inflamasyonu baskılayarak diyabetik kardiyomiyopatide kardiyoprotektif etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.³² Bu bulgular, LXR'yi diyabetik kardiyomiyopatinin tedavisinde de ilgi çekici moleküler bir hedef hâline getirmiştir. Diyabetle ilişkili bozukluklara/komplikasyonlara karşı korunmada LXR α , LXR β veya her ikisinin de aktivasyonunun rolü olup olmadığının ve yararlı etkide yer alan LXR'nin etkilediği mekanizmaların daha iyi tanımlanması için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KARACİĞER X RESEPTÖRÜ AGONİSTLERİNİN TEDAVİDEKİ YERİ

LXR, kolesterol, lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinin yanı sıra inflamatuvar olaylarda da rol oynamaktadır ve dolayısıyla birçok kardiyovasküler, metabolik ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde önemli hedef olarak görülmektedir. 2000'li yılların başında hem LXR α hem LXR β için agonist olan T0901317 ve GW3965 geliştirilmiştir.^{22,24} Bu sentetik bileşikler, hipertrigliseridemi ve karaciğer yağlanması yol açtıklarından dolayı daha çok deneysel çalışmalarda kullanılmıştır.^{69,70} Serum trigliserid seviyelerinin ve karaciğer lipid içeriğinin yükselmesinin nedeni LXR aktivasyonunun SREBP-1c'nin transkripsiyonunu tetiklemesidir.¹⁹ SREBP-1c ekspresyonunun artışı karaciğerde baskın olarak eksprese edilen LXR α 'nın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle karaciğer yağlanması ve plazma lipid düzeylerinin yükselmesini engellemek için LXR β selektif agonistlerin geliştirilmesi hedeflenmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır.⁷¹ Her iki LXR izoformunun ligand bağlanma bölgesinin benzerliği nedeni ile (yaklaşık %77) LXR β selektif agonistlerin geliştirilmesi zordur. Fakat son yıllarda LXR β kısmi selektif LXR-623 ve AZ876 kodlu bileşikler geliştirilerek klinik öncesi ve klinik çalışmalarda denenmiştir.^{26,29,72} Başka LXR β selektif agonist olan BMS-779788'in kolesterolün karaciğere geri taşınmasında yer alan genleri indükleyerek plazma lipid profilinde bir düzelme yaptığı gösterilmiştir.⁷³

Yüksek afiniteli doku seçici agonistlerin geliştirilerek, yan etkilerin en aza indirilmesi LXR agonistleri ile tedavide ideal yaklaşım olarak görülmektedir. Son yıllarda geliştirilen bağırsak spesifik LXR agonisti GW6340'ın, bağırsakta LXR hedef genlerinin ekspresyonunu artırırken karaciğeri etkilemediği ve kolesterolün makrofajlardan karaciğere geri taşınmasını tetiklediği bildirilmiştir.³⁰ LXR aktivasyonunun lipojenik etkilerinin en aza indirilmesi için diğer bir yaklaşım, nanopartikül formülasyonlarının geliştirilmesi olmuştur. Zhang ve ark., GW3965 içeren nanopartiküllerin hepatik steatozu indüklemeyen ateroskleroz gelişimini inhibe ettiğini göstermişlerdir.⁷⁴ Ayrıca nanopartikül formundaki GW3965, serbest GW3965'e göre LXR hedef genlerinin ekspresyonunun tetiklenmesinde ve inflamatuvar faktörlerin baskılanmasında hem in vivo hem in vitro daha etkili bulunmuştur. Bunun yanında, nanopartikül formu karaciğerde lipojenik gen stimülasyonunu önemsenecek kadar az etkilemiştir.⁷⁴ Guo ve ark., ApoE geni eksik farelerde nanopartikül formunda hazırlanan T0901317 tedavisinin serbest T0901317'ye göre aterosklerotik lezyonların gerilemesini hızlandırdığını ve karaciğerde lipid birikimine yol açmadığını bildirmişlerdir.⁷⁵ Bu yüzden nanopartikül formundaki LXR agonistlerinin aterosklerozun tedavisinde yan etkilere neden olmaksızın umut verici bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

LXR antagonistleri veya invers agonistlerin hipertrigliseridemi, hepatik steatoz ve alkolik olmayan (nonalkolik) yağlı karaciğer hastalığının tedavisi için yararlı olabileceği düşünülmüştür. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında LXR agonistlerinin inflamasyonu azaltıcı etkileri daha önce gösterilmiştir.⁷⁶ LXR invers agonisti SR9238'in, yüksek yağ, yüksek fruktoz ve yüksek kolesterolü diyetle beslenmiş farelerde hepatik inflamasyonu, karaciğer steatozunu ve fibrozisi azalttığı bildirilmiştir.⁷⁷ Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı modeli oluşturulmuş farelerde, başka bir LXR invers agonisti SR9243'ün hepatik fibrozis ve inflamasyonu baskıladığı, plazma lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.⁷⁸ Bu çalışmalar, metabolik hastalıkların tedavisi için LXR sinyalinin uygun şekilde düzenlenmesinin yararlı olabileceğini göster-

mektedir. Yeni LXR modülatörlerinin geliştirilerek etkinliklerinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

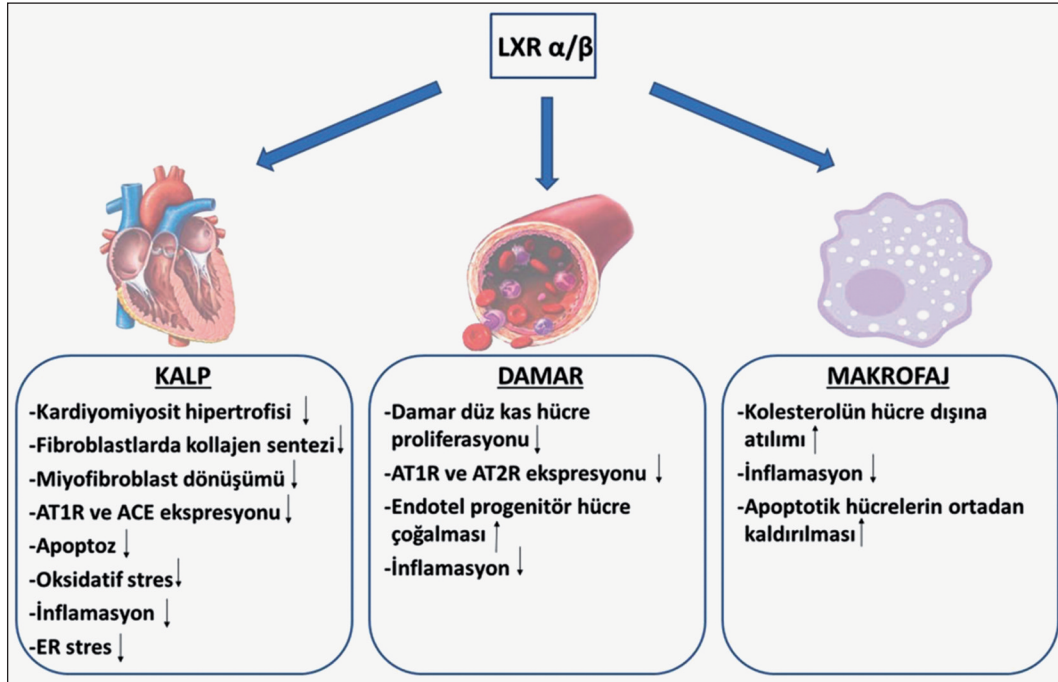
Yeni nesil bileşiklerin senteziyle ilgili LXR α aktivasyonunun neden olduğu hepatik lipojenik sinyali önlemek için LXR β spesifik veya parsiyel agonist bileşiklerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar yapılmıştır. Buna karşın kalpte baskın izoform LXR α 'dır ve diyabetik kardiyomiyopati, hipertrofi, iskemi gibi kalple ilişkili patolojilere karşı korunmada bu LXR alt tipinin önemli olduğuna dair birçok kanıt vardır.^{28,31,54,55,68} Bu yüzden kardiyak hastalıkların tedavisinde de önemli hedefin LXR α aktivasyonu olduğu düşünülmekte ve kardiyak spesifik LXR α agonistlerinin geliştirilmesinin yararlı olacağı ileri sürülmektedir. LXR'lerin farklı kardiyovasküler patolojilerde oluşturduğu yararlı etkileri Şekil 3'te özetlenmiştir.

LXR agonistlerinin öncelikli geliştirilme hedefi olan ateroskleroz tedavisi için klinik öncesi çalışmalarda başarılı bulunan bazı moleküller ile ilgili klinik çalışmalara geçilmiştir. Ateroskleroz veya dislipideminin tedavisi için LXR-623, CS8080, BMS-779788 ve BMS-852927 kodlu bileşiklerin

faz-1 klinik çalışmaları yapılmış, sınırlı başarı gözlenmiştir. Fakat baş dönmesi, algıda azalma, unutkanlık, uyuşukluk, çarpıntı, parestezi, zaman algısının değişmesi ve paranoid düşünceler gibi istenmeyen nörolojik yan etkilerden dolayı BMS-779788 hariç diğer bileşiklerin faz-1 çalışmaları sonlandırılmıştır.^{26,27,79} Ateroskleroz tedavisi için geliştirilen BMS-779788 kodlu bileşik ise faz-1 çalışmasında güvenli bulunmuş, ancak çalışmanın verileri henüz yayımlanmamıştır.^{27,79} Etkili ve güvenli LXR agonistlerinin geliştirilmesi ve klinik kullanımlarıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

TARTIŞMA

LXR lipid metabolizmasının en önemli transkripsiyonel düzenleyicisi olarak tanımlanmış ve son 20 yılda bu reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan etkilerin anlaşılması için çok fazla çalışma yapılmıştır. Lipid metabolizmasının yanı sıra LXR aracılı transkripsiyonun birçok farklı biyolojik yolağı da etkilemesi, LXR agonistlerinin olası terapötik kullanım alanlarını genişletmiştir. LXR'lerin kardiyovasküler sistemde damar düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kardiyomiyositler ve fibroblastlarda eks-



ŞEKİL 3: LXR aktivasyonunun kardiyovasküler etkileri.

prese edildikleri bilinmektedir. Son yıllarda LXR'nin endotel işlev bozukluğu, damar düz kas hücre proliferasyonu, inflamasyon, hipertrofi, fibrozis, apoptoz gibi birçok patolojiyi düzelttiği ve kalp-damar hastalıklarında yararlı etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. Klinik öncesi, hayvanlardaki çeşitli hastalık modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda; LXR aktivasyonunun hipertansiyon, hipertrofi, ateroskleroz, diyabet ve inflamasyon gibi hastalıklar üzerine faydalı etkilerinin gözlenmesi, LXR'nin etkili bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yukarıda da bahsedilen çeşitli istenmeyen yan etkiler (lipojenik ve nörolojik yan etkiler) nedeni ile LXR agonistleri klinik kullanıma henüz girmemiştir. Potansiyel yan etkileri ortadan kaldırmak ve LXR uyarısının dokuya özgü etkilerini daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal; **Tasarım:** Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal; **Denetleme/Danışmanlık:** Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal; **Kaynak Taraması:** Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal; **Makalenin Yazımı:** Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal; **Eleştirel İnceleme:** Emine Demirel Yılmaz, Mecit Orhan Uludağ, Nur Banu Bal.

KAYNAKLAR

- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995;83(6):835-9. [Crossref] [PubMed]
- McKenna NJ. Research resources for nuclear receptor signaling pathways. *Mol Pharmacol*. 2016;90(2):153-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hansen MK, Connolly TM. Nuclear receptors as drug targets in obesity, dyslipidemia and atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(3):247-55. [PubMed]
- Geyeregger R, Zeyda M, Stulnig TM. Liver X receptors in cardiovascular and metabolic disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(5):524-39. [Crossref] [PubMed]
- Ma Z, Deng C, Hu W, Zhou J, Fan C, Di S, et al. Liver X receptors and their agonists: targeting for cholesterol homeostasis and cardiovascular diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:41-64. [Crossref] [PubMed]
- Tontonoz P, Mangelsdorf DJ. Liver X receptor signaling pathways in cardiovascular disease. *Mol Endocrinol*. 2003;17(6):985-93. [Crossref] [PubMed]
- Korach-André M, Gustafsson JÅ. Liver X receptors as regulators of metabolism. *Biomol Concepts*. 2015;6(3):177-90. [Crossref] [PubMed]
- Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):452-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev*. 1995;9(9):1033-45. [Crossref] [PubMed]
- Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med*. 2003;9(2):213-9. [Crossref] [PubMed]
- Repa JJ, Turley S, Lobaccaro JA, Medina J, Li L, Lustig K, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*. 2000;289(5484):1524-9. [Crossref] [PubMed]
- Venkateswaran A, Repa JJ, Lobaccaro JM, Bronson A, Mangelsdorf DJ, Edwards PA. Human white/murine ABC8 mRNA levels are highly induced in lipid-loaded macrophages. A transcriptional role for specific oxysterols. *J Biol Chem*. 2000;275(19):14700-7. [Crossref] [PubMed]
- Zhang L, Reue K, Fong LG, Young SG, Tontonoz P. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2541-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Venkateswaran A, Laffitte BA, Joseph SB, Mak PA, Wilpitz DC, Edwards PA, et al. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12097-102. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem*. 2002;277(21):18793-800. [Crossref] [PubMed]
- Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Parks JS, Kuipers F, Hayden MR. Tissue-specific induction of intestinal ABCA1 expression with a liver X receptor agonist raises plasma HDL cholesterol levels. *Circ Res*. 2006;29(9):672-4. [Crossref] [PubMed]
- Duval C, Touche V, Tailleux A, Fruchart JC, Fievet C, Clavey V, et al. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;340(4):1259-63. [Crossref] [PubMed]
- Calkin AC, Tontonoz P. Liver X receptor signaling pathways and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(8):1513-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]

19. Guo S, Li L, Yin H. Cholesterol homeostasis and Liver X Receptor (LXR) in atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018;18(1):27-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Shimomura I, Shimano H, Korn BS, Bashmakov Y, Horton JD. Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J Biol Chem*. 1998;273(52):35299-306. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Repa JJ, Liang G, Ou J, Bashmakov Y, Lobaccaro JA, Shimomura I, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev*. 2000;14(22):2819-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev*. 2000;14(22):2831-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, Watson MA, Alan R, Collins AR, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(11):7604-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Collins JL, Fivush AM, Watson MA, Galardi CM, Lewis MC, Moore LB, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. *J Med Chem*. 2002;45(10):1963-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):433-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Katz A, Umeta C, Ott E, Hickey L, Burczynski ME, Burghart P, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X receptor agonist, in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(6):643-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Li X, Yeh V, Molteni V. Liver X receptor modulators: a review of recently patented compounds (2007-2009). *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(4):535-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Cannon MV, Yu H, Candido WM, Dokter M, Lindstedt EL, Silljé HH, et al. The liver X receptor agonist AZ876 protects against pathological cardiac hypertrophy and fibrosis without lipogenic side effects. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):273-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. van der Hoorn J, Lindén D, Lindahl U, Bekkers M, Voskuilen M, Nilsson R, et al. Low dose of the liver X receptor agonist, AZ876, reduces atherosclerosis in APOE*3 Leiden mice without affecting liver or plasma triglyceride levels. *Br J Pharmacol*. 2011;162(7):1553-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT, Briand F, Delerive P, Huet S, et al. Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(4):781-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. He Q, Pu J, Yuan A, Lau WB, Gao E, Koch WJ, et al. Activation of liver-X-receptor α but not liver-X-receptor β protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):1032-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. He Q, Pu J, Yuan A, Yao T, Ying X, Zhao Y, et al. Liver X receptor agonist treatment attenuates cardiac dysfunction in type 2 diabetic db/db mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:149. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Kuipers I, Li J, Vreeswijk-Baudoin I, Koster J, van der Harst P, Silljé HH, et al. Activation of liver X receptors with T0901317 attenuates cardiac hypertrophy in vivo. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1042-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Schuster GU, Parini P, Wang L, Alberti S, Steffensen KR, Hansson GK, et al. Accumulation of foam cells in liver X receptor-deficient mice. *Circulation*. 2002;106(9):1147-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8(11):1243-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Terasaka N, Hiroshima A, Koieyama T, Ubukata N, Morikawa Y, Nakaib D, et al. T-0901317, a synthetic liver X receptor ligand, inhibits development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *FEBS Lett*. 2003;536(1-3):6-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Verschuren L, de Vries-van der Weij J, Zedelaar S, Kleemann R, Kooistra T. LXR agonist suppresses atherosclerotic lesion growth and promotes lesion regression in apoE*3Leiden mice: time course and mechanisms. *J Lipid Res*. 2009;50(2):301-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Li G, Biju KC, Xu X, Zhou Q, Chen C, Valente AJ, et al. Macrophage LXR α gene therapy ameliorates atherosclerosis as well as hypertriglyceridemia in LDLR(-/-) mice. *Gene Ther*. 2011;18(8):835-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Gao M, Zeng Y, Guan Y, Hu Z, Zhong D, Shen X, et al. Activation of liver X receptor attenuates endothelin-1 expression in vascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(12):2299-307. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Zhu M, Fu Y, Hou Y, Wang N, Guan Y, Tang C, et al. Lamina shear stress regulates liver X receptor in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):527-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Blaschke F, Leppanen O, Takata Y, Caglayan E, Liu J, Fishbein MC, et al. Liver X receptor agonists suppress vascular smooth muscle cell proliferation and inhibit neointima formation in balloon-injured rat carotid arteries. *Circ Res*. 2004;95(12):e110-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Yu J, Wang Q, Wang H, Lu W, Li W, Qin Z, et al. Activation of liver X receptor enhances the proliferation and migration of endothelial progenitor cells and promotes vascular repair through PI3 K/Akt/eNOS signaling pathway activation. *Vascul Pharmacol*. 2014;62(3):150-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Spillmann F, Van Linthout S, Miteva K, Lorenz M, Stangl V, Schultheiss HP, et al. LXR agonism improves TNF- α -induced endothelial dysfunction in the absence of its cholesterol-modulating effects. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):1-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Chen J, Zhao L, Sun D, Narsinh K, Li C, Zhang Z, et al. Liver X receptor activation attenuates plaque formation and improves vasomotor function of the aortic artery in atherosclerotic ApoE(-/-) mice. *Inflamm Res*. 2012;61(12):1299-307. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Morello F, de Boer RA, Steffensen KR, Gnechi M, Chisholm JW, Boomsma F, et al. Liver X receptors alpha and beta regulate renin expression in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1913-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Kuipers I, van der Harst P, Kuipers F, van Genne L, Goris M, Lehtonen JY, et al. Activation of liver X receptor-alpha reduces activation of the renal and cardiac renin-angiotensin-aldosterone system. *Lab Invest*. 2010;90(4):630-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Leik CE, Carson NL, Hennen JK, Basso MD, Liu QY, Crandall DL, et al. GW3965, a synthetic liver X receptor (LXR) agonist, reduces angiotensin II-mediated pressor responses in Sprague-Dawley rats. *Br J Pharmacol*. 2007;151(4):450-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Imayama I, Ichiki T, Patton D, Inanaga K, Miyazaki R, Ohtsubo H, et al. Liver X receptor activator downregulates angiotensin II type 1 receptor expression through dephosphorylation of Sp1. *Hypertension*. 2008;51(6):1631-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Han S, Bal NB, Sadi G, Usanmaz SE, Uludag MO, Demirel-Yilmaz E. The effects of LXR agonist GW3965 on vascular reactivity and inflammation in hypertensive rat aorta. *Life Sci*. 2018;213:287-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Bal NB, Han S, Usanmaz SE, Kiremitci S, Sadi G, Uludag O, et al. Activation of Liver X Receptors by GW3965 Attenuated Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertension-Induced Cardiac Functional and Structural Changes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(2):105-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Pu J, Mintz GS, Briklakis ES, Banerjee S, Abdel-Karim AR, Maini B, et al. In vivo characterization of coronary plaques: novel findings from comparing greyscale and virtual histology intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *Eur Heart J*. 2012;33(3):372-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

53. Lei P, Baysa A, Nebb HI, Valen G, Skomedal T, Osnes JB, et al. Activation of Liver X receptors in the heart leads to accumulation of intracellular lipids and attenuation of ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(1):323. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Cannon MV, Silljé HH, Sijbesma JW, Vreeswijk-Baudoin I, Ciapaite J, van der Sluis B, et al. Cardiac LXRs protect against pathological cardiac hypertrophy and dysfunction by enhancing glucose uptake and utilization. *EMBO Mol Med*. 2015;7(9):1229-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Wu S, Yin R, Ernest R, Li Y, Zhelyabovska O, Lu J, et al. Liver X receptors are negative regulators of cardiac hypertrophy via suppressing NF-kappaB signalling. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):119-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Castrillo A, Joseph SB, Marathe C, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages. *J Biol Chem*. 2003;278(12):10443-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(7):1552-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Cheng Y, Feng Y, Zhu M, Yan B, Fu S, Guo J, et al. Synthetic liver X receptor agonist T0901317 attenuates high glucose-induced oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in cardiomyocytes. *Acta Histochem*. 2014;116(1):214-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. He Q, Wang F, Fan Y, Wang C, Zhang J. Differential effects of and mechanisms underlying the protection of cardiomyocytes by liver-X-receptor subtypes against high glucose stress-induced injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(3):1372-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Agonzalez N, Bensinger SJ, Hong C, Beceiro S, Bradley MN, Zelcer N, et al. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. *Immunity*. 2009;31(2):245-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Rébé C, Raveneau M, Chevriaux A, Lakomy D, Sberna AL, Costa A, et al. Induction of transglutaminase 2 by a liver X receptor/retinoic acid receptor alpha pathway increases the clearance of apoptotic cells by human macrophages. *Circ Res*. 2009;105(4):393-401. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Cao G, Liang Y, Broderick CL, Oldham BA, Beyer TP, Schmidt RJ, et al. Antidiabetic action of a liver x receptor agonist mediated by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem*. 2003;278(2):1131-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Grefhorst A, van Dijk TH, Hammer A, van der Sluijs FH, Havinga R, Havekes LM, et al. Differential effects of pharmacological liver X receptor activation on hepatic and peripheral insulin sensitivity in lean and ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(5):E829-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Laffitte BA, Chao LC, Li J, Walczak R, Hummasti S, Joseph SB, et al. Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(9):5419-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Baranowski M, Zabielski P, Blachnio-Zabielska AU, Harasim E, Chabowski A, Górski J. Insulin-sensitizing effect of LXR agonist T0901317 in high-fat fed rats is associated with restored muscle GLUT4 expression and insulin-stimulated AS160 phosphorylation. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(4):1047-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Gerin I, Dolinsky VW, Shackman JG, Kennedy RT, Chiang SH, Burant CF, et al. LXRbeta is required for adipocyte growth, glucose homeostasis, and beta cell function. *J Biol Chem*. 2005;280(24):23024-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther*. 2014;142(3):375-415. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Cheng Y, Liu G, Pan Q, Guo S, Yang X. Elevated expression of liver X receptor alpha (LXRalpha) in myocardium of streptozotocin-induced diabetic rats. *Inflammation*. 2011;34(6):698-706. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Joseph S, Laffitte BA, Patel PH, Watson MA, Matsukuma KE, Walczak R, et al. Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors. *J Biol Chem*. 2002;277(13):11019-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Lund EG, Peterson LB, Adams AD, Lam MH, Burton CA, Chin J, et al. Different roles of liver X receptor alpha and beta in lipid metabolism: effects of an alpha-selective and a dual agonist in mice deficient in each subtype. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(4):453-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):213-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Rani H, Blum-Kaelin D, Dehmow H, Hartman P, Jablonski P, Masciadri R, et al. Discovery of tetrahydro-cyclopenta[b]indole as selective LXRs modulator. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(6):1654-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Kirchgessner TG, Martin R, Sleph P, Grimm D, Liu X, Lupisella J, et al. Pharmacological characterization of a novel liver x receptor agonist with partial LXRA activity and a favorable window in nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352(2):305-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Zhang XQ, Even-Or O, Xu X, van Rosmalen M, Lim L, Gadde S, et al. Nanoparticles containing a liver X receptor agonist inhibit inflammation and atherosclerosis. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(2):228-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Guo Y, Yuan W, Yu B, Kuai R, Hu W, Morin EE, et al. Synthetic high-density lipoprotein-mediated targeted delivery of liver X receptors agonist promotes atherosclerosis regression. *EBioMedicine*. 2018;28:225-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
76. Wouters K, van Bilsen M, van Gorp PJ, Bieghs V, Lütjohann D, Kerksiek A, et al. Intrahepatic cholesterol influences progression, inhibition and reversal of non-alcoholic steatohepatitis in hyperlipidemic mice. *FEBS Lett*. 2010;584(5):1001-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Griffett K, Welch RD, Flaveny CA, Kolar GR, Neuschwander-Tetri BA, Burris TP. The LXR inverse agonist SR9238 suppresses fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Metab*. 2015;4(4):353-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
78. Huang P, Kaluba B, Jiang XL, Chang S, Tang XF, Mao L, et al. Liver X receptor inverse agonist SR9243 suppresses nonalcoholic steatohepatitis intrahepatic inflammation and fibrosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8071093. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
79. Loren J, Huang Z, Laffitte BA, Molteni V. Liver X receptor modulators: a review of recently patented compounds (2009-2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(10):1317-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]