

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár), az I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Kakuk György dr., egyetemi tanár) és a Központi Kémiai Kutató Laboratórium** (igazgató: Fóris Gabriella dr., egyetemi tanár) közleménye*

Retinoid in vitro hatása monocita-makrofág-monolayer LDL metabolismusára

In vitro effect of retinoid on LDL metabolism of monocyte-macrophage-monolayer

REMENYIK ÉVA DR., *PARAGH GYÖRGY DR.,

*BALOGH ZOLTÁN DR., NYIRKOS PÉTER DR., HORKAY IRÉN DR.,
**FÓRIS GABRIELLA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők humán monociták 72 órás tenyésztésén (monocita-makrofág-monolayer) vizsgálták a low density lipoprotein (LDL) és az acetilált LDL (acLDL) kötődését és lebomlását valamint a koleszterin szintézist és az apolipoprotein E (apoE) szekréciót, intracelluláris jeltovábbításra ható szerek pertussis toxin (PT) forbol mirisztát acetát (PMA), valamint retin sav (RA) jelenlétében. Az LDL a specifikus receptor, míg az acLDL a scavenger LDL receptor működésének vizsgálatára alkalmas. Az LDL és acLDL kötődését és lebontását a vizsgált anyagok nem befolyásolták. Az LDL-lel kiváltott koleszterin szintézis gátlást a PMA felfüggesztette, az RA pedig tovább fokozta. Az acLDL-lel kiváltott apoE szekréciót az RA csökkentette. Az RA tehát nem befolyásolta egyik receptor transzport funkcióját sem, ugyancsak nem befolyásolta a specifikus receptor egyik fontos biológiai funkcióját, a koleszterin szintézis gátlást sem. Ugyanakkor, a scavenger receptor biológiai funkcióját jelző, acLDL-lel kiváltott apoE szekréciót jelentősen csökkentette. Ez az in vitro eredmény is hozzájárulhat a retinoid terápia alatt észlelt lipidváltozások elméleti magyarázatához.

Kulcsszavak:

retin sav – LDL – specifikus LDL receptor – acLDL – scavenger LDL receptor – monocitából származó makrofágok

SUMMARY

Binding and degradation of low density lipoprotein (LDL) and acetylated LDL (acLDL), the cholesterol synthesis and apolipoprotein E (apoE) secretion were investigated in 72 hour monocyte derived macrophages monolayer in the presence of intracellular signal transduction agents: pertussis toxin (PT), phorbol myristic acetate (PMA) and retinoic acid (RA). LDL is suitable for studying the function of specific LDL receptor, while acLDL for scavenger LDL receptor. None of these factors influenced LDL or acLDL binding. PMA blocked, while RA enhanced LDL's cholesterol synthesis inhibiting effect. RA inhibited apoE secretion induced by acLDL. This means that RA did not influence the transport functions of the receptors and one of the important biological functions of the specific receptor, cholesterol synthesis inhibition. On the other hand, it inhibited acLDL induced apoE secretion, which is an indicator of the scavenger receptor function. This in vitro finding may partially explain the lipid changes observed during retinoid treatment.

Key words:

retinoic acid – LDL – specific LDL receptor – acetylated LDL – scavenger LDL receptor – monocyte derived macrophages

Retinoid terápia alatt a szérumban reverzibilis VLDL-triglicerid és LDL-koleszterin szint emelkedését, a HDL-koleszterin csökkenését észlelhetjük (23, 29). A hiperlipidémia kialakulásának mechanizmusa még nem tisztázott, de a változások iránya olyan, hogy az érlemezés kialakulásának kedvez, az ischaemias szívbetegség rizikóját fokozza (24). A tényleges kockázat függ a beteg egyéb rizikótényezőitől: dohányzás, testsúly, anyagcserebetegségek, a gyógyszerek fajtájától, dózísától és az alkalmazás idejétől, de a kezelés előtti lipid értékekből nem lehet megjósolni az emelkedés mértékét (15).

Az arterioszklerotikus plakk kialakulásában fontos szerepet játszik a monocita-makrofág rendszer (12). A monocyták mint minden sejt, specifikus LDL receptorral rendelkeznek (14). A receptor specifikusan köti az LDL molekula részét képező apolipoprotein B 100-t (apo B). Az LDL internalizálódva sejten belül lebomlik. A fehérje természetű apo B degradációs termékeit a sejt exkretálja, míg a lipideket felhasználja vagy éppen raktározza. Az LDL receptorhoz kötődése intracelluláris jeltovábbítás útján az endogén koleszterin szintézis gátlásához vezethet, de a koleszterin szintézis kulcsenzimének a hidroxil metil glutaril Coenzim A (HMG-CoA) reduktáznak az aktivitását a megnövekedett intracelluláris koleszterin is gátolja (13). Az LDL receptor aktiválódásának közvetlen következménye ezenkívül még az LDL receptor expresszió csökkenése és a koleszterin észterre formáló enzim, a koleszterin acil transferáz aktiválása. Mind ezek a változások megvédik a sejteket a koleszterinrel való túltelítődéstől.

A monociták makrofágokká történő érésük során veszítenek specifikus LDL receptorukból, de felszínükön megjelenik egy úgynevezett scavenger receptor (6), amelyen keresztül a töltésében megváltozott, kémiaiilag módosult LDL [acetilált (acLDL), peroxidált, glikozilált] metabolizálódik. A scavenger receptor így védő funkciót lát el, mivel rajta keresztül képesek a makrofágok és makrofágszerű sejtek (érintetlen, erek simaizom sejtjei) a módosult LDL eltakarítására (2).

Az acLDL scavenger receptorhoz való kö-

tődése ugyancsak sejtaktiválódáshoz vezet. Az internalizálódott módosult LDL lebomlását követően a makrofágokban megindul az apo E szekréciója (21). Az apoE, mely a HDL fontos fehérje komponense, beépül a HDL receptorokon keresztül a makrofágok felszínéhez kötött HDL molekulába és fokozza annak koleszterinkötő képességét. A koleszterinnel telített, megújult HDL segítségével a koleszterin az epével távozik a szervezetből (1). A módosított LDL scavenger receptoron keresztül történő felvétele negatív feedback segítségével azonban nem jól szabályozott. Ennek következménye, hogy a scavenger receptorral rendelkező sejtekben az LDL extracelluláris túlkínálata esetén olyan mértékű az LDL felvétele, mely azok eredeti funkciójának elvesztését eredményezi, miközben a sejtek koleszterint raktározó úgynevezett habos sejtekké válnak. A zsírszemcsékkel kitöltött sejtek megjelenése az érfalban az arterioszklerotikus plakk kialakulásának fontos lépése (7).

A scavenger LDL receptorok aktiválódása és a módosult LDL internalizációja együtt jár a makrofágok immunválaszban betöltött szerepének gátlásával (27). A makrofágok ezen kívül egyéb lipoproteinek metabolizmusában is részt vesznek (16).

A biokémiai útvonal, amely az aktivált LDL receptortól az endogén koleszterin szintézis gátlásáig, ill. a scavenger receptortól az apoE szekrécióig vezet, nem ismeretes. Olyan modellt kerestünk, mely ennek vizsgálatára alkalmas. Az *in vitro* makrofággá érő monociták átalakulási ideje 5–6 nap, de a tenyésztés 72. órájában felszínükön még mindkét receptor fajtát hordozzák (18). Az LDL receptorhoz kötődése 4°C-on, az LDL lebontása 37°C-on az izotóppal jelzett LDL mennyiségének a felülúszóban történő meghatározásával, a koleszterin szintézis pedig a C¹⁴-acetát beépülés detektálásával vizsgálható. A scavenger receptor működése acLDL felhasználásával az előzőekhez hasonlóan vizsgálható. Az intracelluláris jeltovábbítás szerepe az ezen folyamatot különböző szinteken gátló vagy fokozó anyagok kísérleti rendszerbe történő adásával tanulmányozható. A pertussis toxin (PT) a membrán receptorok G proteinjéhez kapcsolódva megakadályozza a jel-

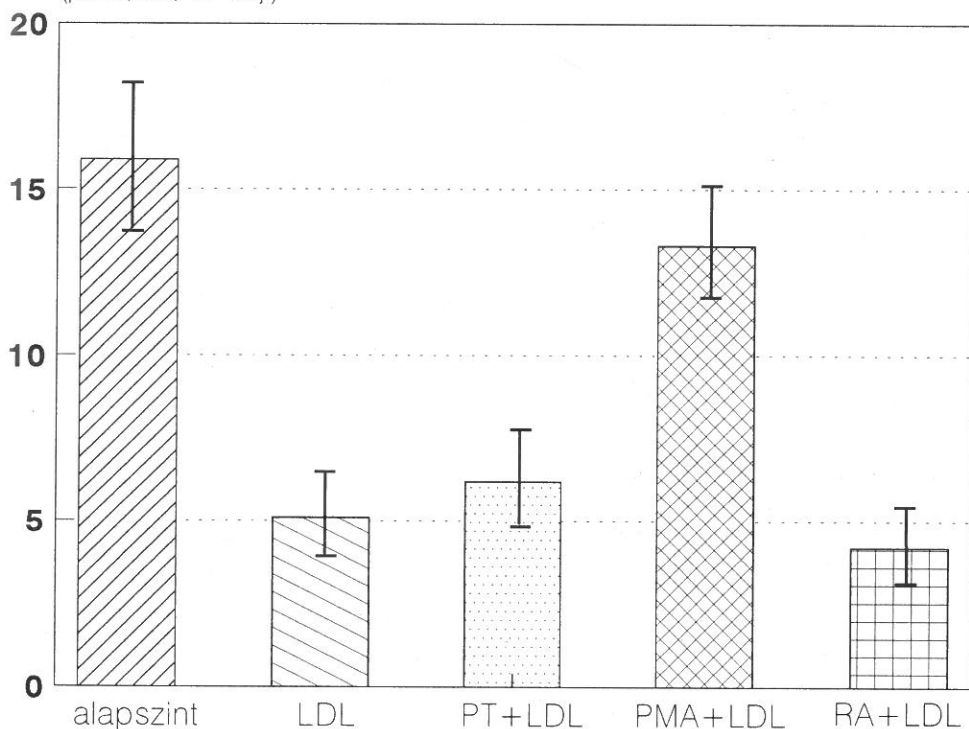
továbbítást, míg a forbol mirisztát acetát (PMA) a folyamat kulcsenzimét, a protein kináz C-t aktiválja.

Jelen munkánkban a lipoprotein megoszlás és lebontás kérdéséhez próbáltunk adatokat szolgáltatni. Monocita makrofág monolayeren retinoid jelenlétében

vizsgáltuk az LDL metabolizmusát. A retin sav (RA) hatását összehasonlítottuk az intracelluláris jeltovábbításba beavatkozó anyagok hatásával. Vizsgálati eredményeink újabb adatokat szolgáltatnak a retinoidok által okozott hiperlipidémia kialakulásának jobb megértéséhez.

^{14}C -acetát beépülése MDM72 monolayerbe

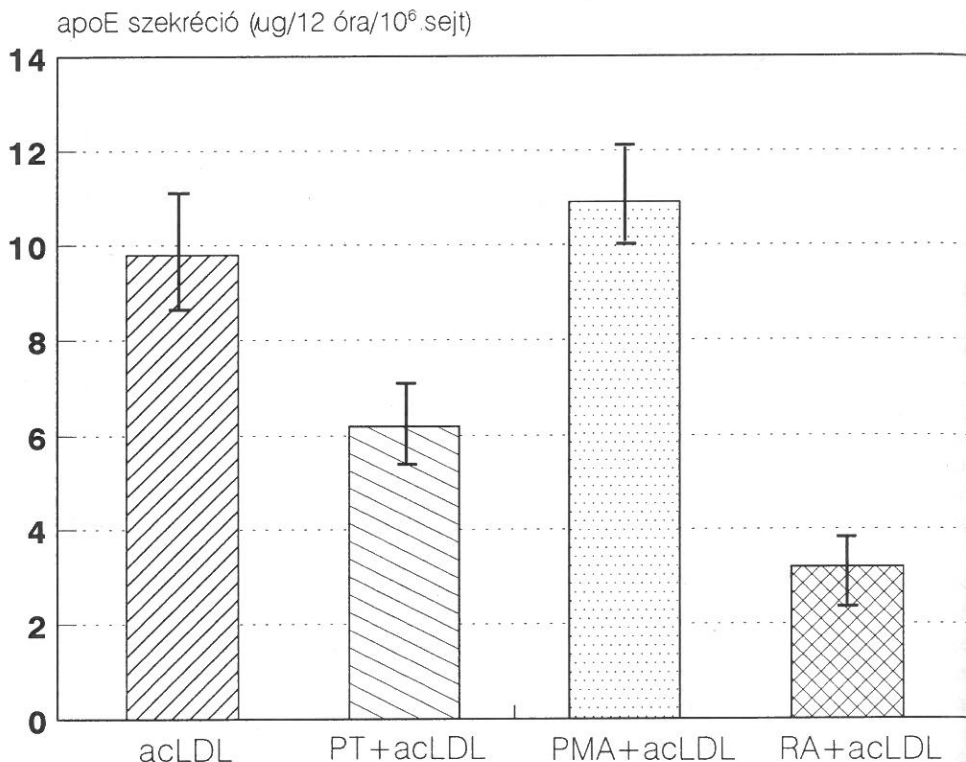
^{14}C -acetát beépülése
(pmol/óra/ 10^6 sejt)







1. ábra

Az RPMI 1640 mediumban tenyésztett humán 72 órás monocita-makrofág-monolayer endogén koleszterin szintézisének alapszintjét a monolayerhez adott 2,5 mM ^{14}C acetát 4 órás inkubációja után az el nem szappanosított frakció radioaktivitásának mérésével határoztuk meg. Vizsgáltuk a ^{14}C acetát beépülését 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ LDL jelenlétében, valamint az LDL-lel történő inkubációval egyidejű 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pertussis toxin (PT), 75 μM forbol-mirisztát-acetát (PMA) és 1 μM retin sav (RA) jelenlétében is. Az oszlopok 12 különböző egyénből származó monolayer duplikált mintái eredményeinek átlag $\pm\text{SD}$ értékét mutatják.

MDM72 monolayer apoE szekréciója



2. ábra

Az RPMI 1640 médiumban tenyésztett humán 72 órás monocita-makrofág-monolayer acetilált LDL-lel (acLDL) kiváltott apolipoprotein E (apoE) szekrécióját $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ acLDL-lel történő inkubálás után antihumán apoE standard és antihumán apoE birka IgG segítségével lézer nefelométerben határoztuk meg . Vizsgáltuk az apoE szekréciót az acLDL-lel történő inkubációval egyidejű $500 \text{ mg}/\text{ml}$ pertussis toxin (PT) , $75 \mu\text{M}$ forbol-mirisztát-acetát (PMA)  és $1 \mu\text{M}$ retin sav (RA)  jelenlétében is. Az oszlopok 12 különböző egyénből származó monolayer duplikált mintái eredményeinek átlag $\pm\text{SD}$ értékét mutatják.

Módszer

Sejtek

A monocitákat 12 egészséges, normolipaemiás donortól nyert heparinnal alvadésgátolt vérből izoláltuk Boyum módszere szerint (4). A mononukleáris sejtszuspenzióból a monociták további tisztítása Kumagai és mtsai (19) módszere szerint történt. Az így nyert sejtszuspenzió tisztasága 96%-os volt, az élő sejtek aránya 95%.

Tenyésztési viszonyok

A sejtek izolálásához és a tenyésztéshez Nuclon

csöveket, Petri csészéket és lemezeket használtunk. A sejteket RPMI 1640 (Gibco) tápfolyadékban tartottuk. Valamennyi tenyésztés ASSAB CO_2 inkubátorban, 37°C -on történt (levegő 95%, CO_2 5%, páratartalom 95%). A kísérletekhez 72 órán át tenyésztett, a makrofággá érés közepén tartó monocitákat használtunk. A makrofággá érés állapotát az Fc receptor expresszió mérésével határoztuk meg. A 72 óráig tenyésztett monociták mind specifikus, mind scavenger LDL receptorokat hor-

doztak a felszínükön. Ezeket a 72 óráig tenyésztett monocyte derived macrophage sejteket a továbbiakban MDM₇₂-nek jelöltük.

LDL-izolálás, jelölés

Az LDL-t egészséges, 20–30 év közötti férfido-
noroktól nyertük, KBr-sűrűséggradiensben való
ultracentrifugálással, Conwell és mtsai (9) mód-
szere szerint, Szondy és mtsai (31) módosítását al-
kalmazva. Az LDL koncentrációkat fehérjetartal-
muk alapján jellemeztük (20). Az izolálás sikerét
és a nyert LDL tisztaságát minden esetben lipid-
elektroforézissel igazoltuk. Az LDL-t ¹²⁵I izotóppal
jelöltük (30), a specifikus aktivitás 300–4000 cpm/ng
volt. Az LDL-acetilálás telített Na-acetát jelenlété-
ben olvadó jég között ismételt ecetsav-anhidrid
LDL-hez adásával történt (2). Az acetilálás sikerét
elektroforézissel ellenőriztük, a koncentrációt a ké-
szítmény fehérjetartalmában adtuk meg (mg/ml).

Specifikus és scavenger LDL receptor meghatározás

Mindkét receptor meghatározás Bilheimer és
mtsai (3) módszerével történt. Nunc tenyésztőtál-
ca mélyedéseibe 1x10⁶ sejtet kitapasztottunk,
majd 1 ml RPMI 1640 médiumot helyeztünk a
monolayerekre és 37 °C-on legalább 12 órán át in-
kubáltuk, hogy a koleszterinmentes közegben az
LDL-receptorok „de novo” szintézisét és memb-
ránba jutását elősegítsük, és így elérjük a maximá-
lis receptorsűrűséget. Mosás után a ¹²⁵I-LDL
megfelelő mennyiségét 20 ml térfogatban adtuk a
monolayerhez, majd 4 °C-on, 60 perces inkubáció
után, erélyes mosással a nem kötődött LDL-t eltá-
volítottuk, a sejteket 0,2%-os SDS-sel oldottuk és
a minták radioaktivitását Gamma NK 350 scintil-
lációs számlálóban határoztuk meg. A specifikus
(leszorítható) kötésekét hideg LDL legalább 20-
szoros fölöslegének jelenlétében határoztuk meg.
A specifikus és nem specifikus kötésekét ng
LDL/10⁶ sejt-ben adtuk meg.

A jelzett LDL intracelluláris lebontásának meg-
határozásakor lényegében ugyanúgy jártunk el,
mint a kötések mérésekor, csak a jelzett LDL hoz-
záadásá után a sejteket 37 °C-on 4 óráig inkubál-
tuk. Az eredeti módszer szerint a lebontott és jel-
zett fehérjekomponens kiválasztódik a sejtből, így
a felülúszók triklór-ecetsavban oldódó frakciójá-
ban jelen levő radioaktivitást határoztuk meg a jel-
zett szabad jódtól való elválasztása után.

A scavenger LDL-receptor vizsgálata azonos
módon történt, mint a specifikus receptorok eseté-
ben, csak ¹²⁵I-dal jelzett acLDL-t használtunk
¹²⁵I-LDL helyett.

Koleszterin szintézis gátlás

A koleszterinszintézis gátlást McNamara és
mtsai (22) módszere szerint végeztük. A monocita
szuszpenzióhoz 50 mg LDL-t és 2,5 mM ¹⁴C-
acetátot adtunk (Amersham). A mintákat enyhe

rázás közben 37 °C-on, 4 órán át inkubáltuk. Az
inkubáció végén KOH-dal állítottuk le a reakciót
és 0,5 ml 1.2³H-koleszterin (Amersham) etanol-
ban oldva és 3x10⁴ cpm aktivitásban adtuk a rend-
szerhez. A mintákat 90 °C-on szappanosítottuk. A
nem szappanosodott lipideket hexánal extrahál-
tuk. A hexánkivonatot alumínium oxid oszlopra
vittük, és a steroid frakciót aceton/dietiléter 1:1 ke-
verékével eluáltuk. Beszárítás után a radioaktivi-
tást mértük. A kezelésben ill. gátlásban nem része-
sült MDM₇₂-k endogén koleszterin szintézise 10–
15 pmol/óra/10⁶ sejt volt.

Apo E szelekció meghatározása

Az MDM₇₂-höz erőteljes mosás után 5% hővel
inaktivált kevert humán szérumot és 50 mg/ml
acLDL-t tartalmazó RPMI 1640 tápfolyadékot ad-
tunk. 12 óra múlva a médiumot leszívottuk és mérés-
ig –20 °C-on tároltuk. Az apoE mennyiségi meg-
határozását Hyland lézer mefelométerben vége-
ztük humán apoE standard és antihumán apoE birka
IgG (ImmunoAG) segítségével. A standard sorhoz
3,8; 2,85; 1,90; 1,43; 0,9 és 0,48 mg/ml apoE kon-
centrációt alkalmaztunk.

Monolayerek előkezelése

A PMA (Sigma) 75 mM végkoncentrációban
60 perces inkubálással, a PT (List Biological Lab.)
500 mg/ml koncentrációban 120 perces, az RA
(ajándék a Hoffmann La Roche cégtől) etanolban
oldva 1 mM végkoncentrációban 60 perces inku-
bációban alkalmaztuk.

Eredmények

A ¹²⁵I-LDL kötődését a PT-vel, PMA-val
és a RA-val való előinkubáció nem változtat-
ta meg, ugyancsak nem volt szignifikáns el-
térés a jelzett LDL intracelluláris lebontásá-
ban sem az előkezelések során (1. táblázat).

A scavenger LDL receptor aktivitást jelző
¹²⁵I-acLDL kötés és bontás sem módosult a
PT, PMA, RA preinkubáció után (2. táblá-
zat). Kontrollként azonos ideig a médiummal
inkubált monolayereket alkalmaztunk. RA
esetén a médiumokhoz az RA oldásához
használt mennyiségű etanolt adtunk.

A 12 órán át LDL mentes médiumban in-
kubált monolayer endogén koleszterin szin-
tézisét (¹⁴C acetát beépülés) az LDL inkuba-
ció az alapszintről közel harmadrészére csök-
kentette (1. ábra). A PT preinkubáció ezt az
¹²⁵I-LDL-lel kiváltott gátlást lényegesen
nem módosította. A PMA csaknem teljesen
felfüggesztette a gátlást, míg a RA elhanya-

1. táblázat

¹²⁵I-IDL kötődése és lebontása az intracelluláris jeltovábbítást befolyásoló szerek jelenlétében monocita-makrofág-monolayeren. Az értékek 12 minta eredményeinek átlag \pm SD értékét mutatják.

preinkubáció	¹²⁵ I-IDL kötés (ng LDL/10 ⁶ sejt)	¹²⁵ I-IDL bontás (ng LDL/10 ⁶ sejt)
	168,2 \pm 12,2	208,3 \pm 25,6
PT (120 perc)	172,3 \pm 18,7	214,5 \pm 28,3
PMA (60 perc)	159,3 \pm 21,5	202,1 \pm 17,4
RA (60 perc)	161,8 \pm 19,6	202,7 \pm 25,5

2. táblázat

¹²⁵I-acLDL kötődés és lebontása az intracelluláris jeltovábbításra ható szerek jelenlétében 72 órás monocita-makrofág-monolayeren. Az értékek 12 minta eredményeinek átlag \pm SD értékét mutatják.

preinkubáció	¹²⁵ I-LDL kötés (ng LDL/10 ⁶ sejt)	¹²⁵ I-LDL bontás (ng LDL/10 ⁶ sejt)
	225,1 \pm 18,3	293,4 \pm 32
PT (120 perc)	207,0 \pm 21,4	295,3 \pm 25,0
PMA (60 perc)	231,6 \pm 38,2	305,1 \pm 29,6
RA (60 perc)	219,3 \pm 20,2	297,6 \pm 31,5

golható mértékben inkább tovább csökkentette a koleszterin szintézist.

Az MDM₇₂ monolayerek acLDL-lel való stimulálás után 9,8 mg/óra/10⁶ apoE szekréciójára voltak képesek (2. ábra). A PT csökkentette az apoE szekréciót (6,1 mg/12 óra/10⁶ sejt). A PMA kismértékben fokozta az apoE szekréciót, ezzel ellentétben a RA szignifikánsan csökkentette az acLDL-lel kiváltott apoE szekréciót. Meg kell jegyeznünk, hogy a PT, PMA, RA kezelés önmagában nem hatott az apoE szekrécióra, amennyiben a termelt mennyisége, hasonlóan a nyugvó MDM₇₂-k apoE termeléséhez, a módszerünk méréshatára alatt volt.

Megbeszélés

Eredményeink szerint a specifikus és scavenger LDL receptorok ligand kötő vagy ligandot inkorporáló képességét nem befolyásolták a jeltovábbítás különböző pontjain beavatkozó anyagok. Ebben a két folyamatban tehát, a szignál transzdukciónak nincs szerepe, mint azt korábbi kísérletek is bizonyítják (18). Az RA sem változtatta meg a vizsgált paramétereiket. Ez összhangban van Carrilet (8) eredményével, aki nem talált változást az LDL metabolizmusában fibroblastokon még akkor sem, ha a retinoid az LDL particulum részeként jutott a sejtbe. Ezek alapján nem

valószínűsíthető, hogy a retinoid terápia okozta hiperkoleszterinémiának a perifériás sejtek csökkent koleszterin felvétele lenne az oka.

Az LDL-lel kiváltott koleszterin szintézis gátlást és az acLDL-lel kiváltott apoE szintézist azonban a jeltovábbításra ható szerek befolyásolták. Ezek a folyamatok függetlenek a bejutott LDL mennyiségétől, a receptor ligand kapcsolódással elindult intracelluláris jelátvitel következményei (27).

A PKC-t aktiváló PMA csaknem felfüggesztette az LDL koleszterin szintézist gátló hatását. A PKC aktiválódása a specifikus LDL receptorok HMG-CoA reduktáz gátlásához vezető intracelluláris jeltovábbítást gátolja. Ismeretes, hogy a PKC negatív feedback reakcióként képes foszforilálni a receptor intracelluláris részét és ezzel lehetetlenné teszi a jel továbbítását (33). A PT előkezelés nem eredményezett jelentős változást a koleszterin szintézisében. Valószínűleg az LDL specifikus receptorának jeltovábbításában egy PT rezisztens protein (G?) vesz részt. Az RA sem változtatta meg szignifikáns mértékben az LDL-lel kiváltott koleszterin szintézis gátlást. Nem gátolta meg a sejt védekezését a koleszterintúlkínálattal szemben.

A scavenger receptor úton az acLDL-lel, mint liganddal indukált apoE szekréciót a PT jelentős mértékben csökkentette, de nem szüntette meg. A G protein szerepe a receptor jelátvitelben kérdéses. A PMA elhanyagolható mértékben fokozta az apoE szekréciót. Előző vizsgálatok alapján valószínűleg két úton is történik a jelátvitel, melynek részletes ismertetése meghaladja a dolgozat kereteit. Az RA jelentős mértékben csökkentette az apoE szekréciót. Elméletileg ez megvalósulhat az intracelluláris jeltovábbításon keresztül (PKC gátlása), de természetesen a transzláció szabályozása is lehetséges és a magreceptorral rendelkező retinoid az apoE gén transzkripcióját is befolyásolhatja. A reguláció igen bonyolult, az endogén szterolok apoE gén reguláló hatását már közölték (25), mely valószínűleg PKC által foszforilált nukleáris proteineken keresztül valósul meg (10). A makrofágok apoE szekrécióját egyéb tényezők is befolyásolják, például citokinek (5, 34), exogen foszfolipáz C (11), és a

thrombocyták is (32). Az apoE-t döntően a máj termeli, de a makrofágoknak is jelentős szerepe van a szintézisében. A több funkcióval rendelkező apolipoprotein három típusa ismert, amelyek funkcionálisan nem egyenértékűek. ApoE iv adása után a plazma triglicerid szintje csökken (26), mivel elősegíti annak metabolizmusát (28). Ugyancsak elősegíti a koleszterin elszállítását a perifériáról a HDL-hez kapcsolódva, mely így a májon keresztül kiválasztódik. Az apo E koncentrációjának csökkenése ezeknek a védekező mechanizmusoknak a gyengülésén keresztül a plazma lipid szintjének emelkedését eredményezheti.

A retinoidok lipid metabolizmusra gyakorolt hatása a szervezetben és az egyes sejteken belül is több szinten történik. Bizonyított, hogy a nukleáris receptorokon keresztül befolyásolják a béta oxidáció kulcsenzime, az acetyl-CoA oxidáz gén transzkripcióját (17), gátolják a lipoprotein lipáz működését (23) és kísérleti rendszerünkben a makrofágok apoE szekrécióját.

A bőrgyógyászati terápiában széles körben használt retinoidok hipelipidémiát okozhatnak. A mellékhatás kialakulásának pontos mechanizmusa ma sem tisztázott, bár ennek ismerete fontos lenne, hogy azokat ki tudjuk védeni, illetve olyan új retinoidok kerülhessenek forgalomba, amelyek kevesebb mellékhatással rendelkeznek. In vitro monocita makrofág monolayeren végzett vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy RA hatására a makrofágok apoE termelése csökkent, de az LDL felvétele, kötődése, valamint a sejtek koleszterinszintézise nem változott. Eredményeink újabb adatokat szolgáltatnak a retinoidok által kiváltott hiperlipidémia kialakulásának megismeréséhez. A bonyolult mechanizmus pontos tisztázása azonban további vizsgálatokat tesz szükségessé.

IRODALOM

1. Alam, R. és mtsai.: *Biochim. Biophys. Acta.* 1004, 292 (1990)
2. Basu, S.K. és mtsai.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 3178 (1976)
3. Bilheimer, D.W. és mtsai.: *J. Clin. Invest.* 61, 678 (1978)
4. Boyum, A.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 97, 77 (1968)

5. Brand, K., Mackman, N., Curtiss, L.K.: J. Clin. Invest. 91, 2031 (1993)
6. Brown, M.S., Goldstein, J.L.: Ann. Rev. Biochem. 52, 223 (1983)
7. Brown, M.S., Goldstein, J.L.: Science 232, 34 (1986)
8. Carillet, V. és mtsai.: Biochim. Biophys. Acta. 1055, 102 (1990)
9. Cornwell, D.G. és mtsai.: Am. J. Chem. Nutr. 9, 24 (1961)
10. Dory, L.: Biochem. J. 292, 105 (1993)
11. Dory, L.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 194, 842 (1993)
12. Fogelman, A.M.: J. Cell. Sci. Suppl. 9, 135 (1988)
13. Gianturco, S.N., Bradley, W.A.: Elsevier Science Publishers (1987)
14. Goldstein, J.L., Brown, M.S.: Ann. Rev. Biochem. 46, 897 (1977)
15. Gollnick, H. és mtsai.: Retinoids: New Trends in Research and Therapy 445, Saurat, J., ed Krager, Basle (1985)
16. Keidar, S. és mtsai.: Metabolism. 41, 1185 (1992)
17. Keller, H. és mtsai.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90, 2160 (1993)
18. Kovács, É.M. és mtsai.: Acta Med. Hung. 45, 135 (1988)
19. Kumagai, K. és mtsai.: J. Immunol. Meths. 29, 17 (1979)
20. Lowry, O.H. és mtsai.: J. Biol. Chem. 125, 265 (1951)
21. Mahley, R.W.: Science 240, 622 (1988)
22. McNamara, D.J. és mtsai.: Biochem. Biophys. Acta 286, 412 (1985)
23. Marsden, J.R.: Pharmac. Ther. 40, 55 (1989)
24. Martin, M.J. és mtsai.: Lancet ii, 933 (1986)
25. Mazzone, T., Basheeruddin, K.: J. Lipid Res. 32, 507 (1991)
26. Mokuno, H. és mtsai.: Biochim. Biophys. Acta: 1082, 63 (1991)
27. Paragh, Gy. és mtsai.: Clin. Exp. Immunol. 64, 665 (1986)
28. Rahim, A.T.M.A. és mtsai.: Biochim. Biophys. Acta. 1082, 195 (1991)
29. Remenyik, É. és mtsai.: Bőrgyógy. Vener. Szle. 70, 45 (1994)
30. Shepherd, J., Bedford, D.K., Morgan, H.G.: Clin. Chem. Acta 66, 97 (1976)
31. Szondy, É. és mtsai.: Brit. Heart. J. 46, 93 (1981)
32. Takagi, Y., Dyer, C.A., Curtiss, L.K.: J. Lipid. Res. 29, 859 (1988)
33. Williams, K.A., Murphy, W., Haslam, R.J.: Biochim. J. 243, 667 (1987)
34. Zuckerman, S.H., Evans, G.F., O'Neal, L.: Atherosclerosis 96, 203 (1992)

Érkezett: 1995. 01. 18. Közlésre elfogadva: 1995. 04. 14.