Receptory PPAR i ich znaczenie w nowotworach

PPARs and their role in cancer

lek. Łukasz Głogowski[1], lek. Anna Żmuda-Siedlarczyk[1], lek. Andrzej Witkoś[1], dr n. med. Zofia Rusinowska[1], dr hab. n. med. Teresa Kokot[2], prof. dr hab. n. med. Małgorzata Muc-Wierzgoń[2], dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Zajdel[1,2]

[1]Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu
Ordynator Oddziału: dr n. med. Zofia Rusinowska

[2]Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Andrzej Brodziak

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) należą do grupy szeroko rozpowszechnionych sterydowych receptorów jądrowych. Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat receptorów PPAR, ze szczególnym uwzględnieniem ich roli w regulowaniu procesów orzenia. Zidentyfikowano trzy podtypy receptorów: α, β/δ oraz γ. Receptory te należą do dużej rodziny receptorów jądrowych (ang. *nuclear receptors*, NRs), podobnie jak: receptor witaminy D, receptory hormonów tarczycy oraz receptor retinoidów. W warunkach fizjologicznych receptory PPAR są zaangażowane w metabolizm tłuszczów, glukozy, biorą również udział w modulacji stanu zapalnego. Od połowy lat dziewięćdziesiątych zaczęto podkreślać rolę receptorów PPAR w regulowaniu metabolizmu niektórych typów nowotworów. Receptory PPARα odgrywają istotną rolę w kancerogenezie raka wątrobowokomórkowego. Aktywacja PPARβ/δ odgrywa kluczową rolę w powstawaniu raka jelita grubego u osób z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP). Natomiast receptory PPARγ oddziałują na komórki nowotworowe w sposób najbardziej złożony – mają działanie proapoptotyczne oraz działanie antyangiogenne, hamują również proliferację komórek nowotworowych. Dotychczas wykorzystanie działania przeciwnowotworowego ligandów receptorów PPAR nie wyszło poza etap badań klinicznych I i II fazy, obecnie dostępne wyniki przeprowadzonych badań klinicznych są niejednoznaczne.

SŁOWA KLUCZOWE: receptory PPAR, receptory jądrowe, nowotwory, badania kliniczne, kancerogeneza

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32

ABSTRACT

Peroxisome proliferator activated receptors are members of a very common group of steroid nuclear receptors. The aim of the study was to present actual knowledge regarding the role of PPAR in cancerogenesis. Three types of PPAR are identified: PPARα, PPARβ/δ and PPARγ. They all belong to the superfamily of nuclear receptors and are similar to vitamine D receptor, thyroid hormone receptor and retinoid receptor. In physiological conditions PPAR participates in adipocyte differentiation, lipid storage, regulation of inflamatory reaction as well as in glucose metabolism. Since 1990s the role of PPAR in cancerogenesis has been emphasised. PPARα plays a significant role in cancerogenesis of hepatocellular cancer. Activation of PPARβ/δ is crucial in developing the colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. The role of PPARγ in cancerogenesis is more complex. PPARγ can inhibit proliferation of cancer cells and they have some antiangiogenic and proapoptic activity in tumor. So far the clinical use of PPAR ligands as anticancer agents is limited to phase I and II clinical trials, available results of which are unclear.

KEY WORDS: PPAR, nuclear receptors, clinical trials, neoplasms, cancerogenesis

For non-commercial use only

WSTĘP

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) należą do grupy szeroko rozpowszechnionych sterydowych receptorów jądrowych. Pełnią funkcję ligandozależnych czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję licznych genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy. Mają także znaczenie w modulowaniu odpowiedzi zapalnej oraz proliferacji komórki [1]. Receptory PPAR po raz pierwszy zostały opisane w 1990 roku przez I. Isemanna i S. Greena w hepatocytach szczurów jako receptory dla cząstek stymulujących wzrost peroksysomów [2]. Od tamtej pory wiedza na temat złożoności procesów metabolicznych, w które są zaangażowane, powiększa się systematycznie. Początkowo receptory PPAR zyskały miano „receptorów sierocych" (*orphan receptors*), ponieważ nie zidentyfikowano ich endogennych ligandów. W pierwszych doświadczeniach laboratoryjnych wykorzystywano syntetyczne ligandy – pochodne kwasu ftalowego [2].

TYPY RECEPTORÓW

Zidentyfikowano trzy podtypy receptorów: α, β/δ oraz γ. Należą one do dużej rodziny receptorów jądrowych (*nuclear receptors*, NRs) składających się z części wiążącej DNA oraz części ligandozależnej. Część wiążąca się z DNA jest w 80% identyczna dla wszystkich trzech podtypów PPAR, natomiast część ligandozależna jest stała w 65% [3]. Relatywnie duża zmienność fragmentu ligandozależnego znajduje swoje odzwierciedlenie w złożoności procesów metabolicznych, w które poszczególne podtypy receptorów są zaangażowane. PPARα są pierwszym poznanym typem receptora w tej grupie. Receptory PPARα występują głównie w komórkach śródbłonka, wątroby, nerki, w mięśniach poprzecznie prążkowanych, w mięśniu sercowym, w jelicie cienkim oraz w makrofagach i monocytach [4]. Endogennymi ligandami tych receptorów są wolne kwasy tłuszczowe, eikozanoidy, leukotrieny, natomiast najlepiej poznanymi egzogennymi aktywatorami są fibraty. Aktywacja PPARα wpływa na obniżenie stężenia triglicerydów i wzrost stężenia HDL oraz prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego w komórkach śródbłonka [5–7]. Ponadto receptory te są też aktywowane przez rozpuszczalniki węglowodorowe i pestycydy [8].

PPARβ w oocytach żaby z gatunku *Xenopus* opisali I. Isemann i S. Green [2]. Po zidentyfikowaniu tych receptorów w komórkach mysich i ludzkich ich nazwa została zmieniona na PPARδ. Obecnie funkcjonują obie nazwy. Receptory te są obecne we wszystkich typach tkanek. Wyższą od przeciętnej ich ekspresję stwierdzono w komórkach ośrodkowego układu nerwowego i tkanki tłuszczowej. Receptory PPARβ/δ biorą udział w metabolizmie tłuszczów, glukozy oraz modulują stan zapalny [9].

PPARγ są najlepiej poznanymi receptorami z całej grupy. Zidentyfikowano 2 podtypy: PPARγ1 i PPARγ2. PPARγ1 jest obecny głównie w komórkach jelita grubego, jajnika, płuca, prostaty, piersi, tarczycy oraz w monocytach/makrofagach. PPARγ2 zaś ulega ekspresji przede wszystkim w tkance tłuszczowej [10]. Receptory te biorą udział w regulowaniu proliferacji komórki, różnicowania się i apoptozy. Naturalnymi ligandami tych receptorów są wolne kwasy tłuszczowe i prostaglandyna D2. Najlepiej poznanymi ligandami syntetycznymi są hipoglikemizujące leki z grupy tiazolidynedionów, które poprzez pobudzenie PPARγ zwiększają

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32

wrażliwość komórki na insulinę [11]. PPARγ stanowią potencjalny punkt uchwytu w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego. Od niedawna stanowią także cel w terapii chorób nowotworowych.

Spośród znanych tiazolidynedionów zastosowanie kliniczne w leczeniu cukrzycy znalazły trzy cząstki: troglitazon, rozyglitazon i pioglitazon. W Europie zarejestrowany jest rozyglitazon (Avandia). Troglitazon ze względu na znaczną hepatotoksyczność został w 2000 roku wycofany z obrotu w krajach Unii Europejskiej. Tiazolidynediony są stosowane w leczeniu insulinooporności, którą zmniejszają poprzez obniżanie hiperglikemii. Obniżenie hiperglikemii odbywa się głównie poprzez zwiększenie transportu glukozy do komórek i przyspieszenie jej zużycia. Ponadto leki te także hamują wątrobową glukoneogenezę. Głównym działaniem niepożądanym tych leków jest retencja płynów oraz hepatotoksyczność [12].

BUDOWA RECEPTORA

Receptory PPAR, podobnie jak receptory witaminy D, hormonów tarczycy oraz retinoidów, należą do rodziny receptorów jądrowych. PPAR mają podobną strukturę molekularną jak pozostałe receptory jądrowe. Składają się z sześciu regionów, w rejonie N-końcowym znajduje się część A/B, która jest fragmentem niezależnym od ligandów i we wszystkich typach PPAR jest najmniej zmienna. Fragment C stanowi część receptora wiążącą go z odpowiednim fragmentem DNA, część D pełni istotną funkcję w heterodimeryzacji z receptorem retinoidowym (RXR). W rejonie C-końcowym znajduje się składowa E/F wiążąca ligand, stanowiąca największą część receptora i najbardziej zmienna [3].

Po połączeniu liganda z fragmentem E/F receptora następuje dimeryzacja PPAR z receptorem retinoidowym X (RXR). Następnie kompleks ten łączy się ze specyficznym regionem DNA (*peroxisome proliferator response element*, PPRE). Jest on zlokalizowany w rejonie promotora genu będącego celem danego receptora PPAR i poprzez jego pobudzenie wpływa na transkrypcję genu. Ten mechanizm jest podstawowy dla promowania transkrypcji genu [13]. W przypadku hamowania transkrypcji genów przez PPAR istnieje jeszcze alternatywny sposób działania: PPRE mogą być hamowane przez inne czynniki transkrypcyjne, np. białka AP1, SMAD, STAT, NFATs [14].

PPAR I NOWOTWORY

Receptory PPARα odgrywają istotną rolę w kancerogenezie raka wątrobowokomórkowego. Pierwsze doniesienia dotyczyły badań in vivo na szczurach, następnie na podstawie badań na ludzkich liniach komórkowych wykazano, że podobny mechanizm działania występuje w komórkach ludzkich. Peters i wsp. napisali, że u myszy narażonych na duże dawki Wy14,643 (syntetyczny aktywator PPARα) dochodzi do zwiększonej syntezy DNA w hepatocytach i rozwoju pierwotnych guzów wątroby w 100% przypadków, podczas gdy u myszy PPARα-null nie zaobserwowano takiej zależności [15].

Proliferatory peroksysomów poprzez pobudzanie do wzrostu peroksysomów powodują zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia H_2O_2, głównie poprzez zwiększenie ekspresji oksydazy acetylo-CoA (ACO) [16]. Nadmiar H_2O_2 w komórce prowadzi do zwiększenia uszkodzeń DNA w komórce, co jest jednym z pierwszych i lepiej poznanych etapów kancerogenezy. Podobne są wyniki badań z użyciem innego syntetycznego aktywatora PPARα – nafonepiny. Podawanie nafonepiny szczurom prowadzi do hepatomegalii, zwiększenia syntezy DNA w hepatocytach i rozwoju pierwotnych raków wątroby [17]. Badania nad rolą PPARα w kancerogenezie utrudnia to, że ekspresja tych receptorów w hepatocytach myszy i szczurów jest dużo większa niż w hepatocytach ludzkich.

Rola PPARβ/δ w kancerogenezie jest niejednoznaczna, istnieją badania sugerujące, że aktywacja PPAR może mieć efekt zarówno prokancerogenny, jak i ochronny, głównie w odniesieniu do raka jelita grubego (RJG) w przebiegu zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP). Równocześnie udowodniono, że w przypadku raka jelita grubego przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ma działanie ochronne. Gupta i wsp. dowiedli, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować 50-proc. redukcję ryzyka rozwoju RJG u chorych z zespołem FAP [18]. W zespole FAP zmutowany jest gen APC, co prowadzi do kumulowania się w komórkach β-kateniny. β-katenina po połączeniu się z czynnikiem transkrypcyjnym TCF4 pobudza PPARδ i dochodzi do nadekspresji genów kontrolowanych przez PPARδ. Zjawisko to nasila się zwłaszcza w komórkach ze zmutowanym genem KRAS [17]. He i wsp. opisali, jak NLPZ hamują aktywność transkrypcyjną PPARδ poprzez utrudnianie tworzenia dimeru z receptorem retinoidowym [19]. W świetle tych doniesień blokery PPARδ mogą mieć zastosowanie w leczeniu i profilaktyce raka jelita grubego w zespole rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

Spośród wszystkich receptorów PPAR wpływ receptorów typu γ na komórki nowotworowe jest najbardziej złożony, ale i najlepiej poznany. Obecność PPARγ w komórkach nowotworowych jest powszechna. Opisano ekspresję PPARγ w komórkach raka jelita grubego, piersi, płuca, prostaty, tarczycy, pęcherza moczowego [20]. Większość mechanizmów działania antynowotworowego została opisana na podstawie badań na liniach komórkowych. Trwają także badania kliniczne II fazy z wykorzystaniem aktywatorów PPARγ w leczeniu różnych nowotworów. Wykorzystywane

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32

są trzy podstawowe mechanizmy działania przeciwnowotworowego PPARγ: hamowanie proliferacji, działanie proapoptotyczne i działanie antyangiogenne.

HAMOWANIE PROLIFERACJI

Hamowanie proliferacji przez PPARγ odbywa się poprzez nasilanie ekspresji genu PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolg*, gen supresorowy, którego aktywacja prowadzi do zahamowania proliferacji i zdolności komórek do migracji). Mechanizm ten został zbadany z użyciem rozyglitazonu na liniach komórkowych raka piersi, płuca i jelita grubego [21]. Innym mechanizmem hamującym proliferację jest hamowanie ekspresji cykliny D1, kluczowego białka biorącego udział w przejściu komórki do fazy S. Efekt ten został opisany w odniesieniu do komórek raka jelita grubego [22].

DZIAŁANIE PROAPOPTOTYCZNE

Działanie proapoptotyczne PPARγ jest najsłabiej poznane. W przypadku komórek raka piersi opisano wpływ rozyglitazonu na zwiększenie ekspresji białka błonowego FasL, które wykazuje działanie nasilające apoptozę [23]. Podobny mechanizm opisano dla komórek raka tarczycy. Zaobserwowano w komórkach tych, wykazujących ekspresję PPARγ, pod wpływem aktywatora PPAR większą skłonność do kondensacji jąder komórkowych i fragmentacji chromatyny, podczas gdy rekombinowane komórki raka tarczycy pozbawione ekspresji PPARγ nie wykazywały takiego efektu [24].

Chen i wsp. opisali wpływ ciglitazonu na apoptozę w komórkach jelita grubego poprzez hamowanie ekspresji jądrowego czynnika NFkB, który w warunkach fizjologicznych kontroluje ekspresję genów wpływających na apoptozę [25].

DZIAŁANIE ANTYANGIOGENNE

Pierwsze hipotezy dotyczące hamującego wpływu PPARγ na angiogenezę powstały na podstawie zaobserwowania, że mysie zarodki pod wpływem aktywatora PPARγ obumierają w 10. dniu rozwoju, czyli przed rozpoczęciem procesu waskularyzacji łożyska [26]. PPARγ, jak wiadomo, występuje w komórkach śródbłonka, a jego rola w angiogenezie jest wieloczynnikowa. Panigraphy i wsp. wykazali, że aktywacja PPARγ zmniejsza ekspresję FGF2 (*fibroblast growth factor 2*) i hamuje angiogenezę zależną od VEGF [27]. Ponadto wykazano, że aktywacja PPARγ powoduje zahamowanie ekspresji trzech genów istotnych dla angiogenezy: receptora VEGF1, VEGF2 oraz aktywatora plazminogenu [28]. Inne badania wykazały, że poprzez aktywację PPARγ dochodzi do zmniejszenia aktywności leptyny w komórkach śródbłonka. Leptyna z kolei odgrywa istotną rolę w stymulacji komórek endotelium do wzrostu i migracji. Hamujący wpływ PPARγ w tym przypadku został wykazany w badaniach in vivo i in vitro [29].

PPAR I BADANIA KLINICZNE W ONKOLOGII

Pomimo obiecujących wstępnych wyników badań przedklinicznych aktualne dane pochodzące z kilku badań klinicznych I i II fazy nie wykazały istotnego wpływu zastosowania aktywatorów PPARγ na przebieg choroby nowotworowej. W badaniu II fazy z użyciem troglitazonu u pacjentów z chemiooopornym zaawansowanym rakiem jelita grubego nie wykazano wpływu badanego leku na wydłużenie TTP i PFS [30].

CS7017 jest syntetycznym agonistą PPARγ i obecnie w USA trwają badania II fazy z zastosowaniem tego leku w raku jelita grubego, jajnika i płuca, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze standardową chemioterapią [31]. Wyniki tych badań dotychczas nie zostały opublikowane.

Skuteczność innej cząstki (LY293111) będącej agonistą PPARγ oraz receptora leukotrienu B4 była oceniana w badaniu klinicznym II fazy u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną [32]. Badanie to nie wykazało żadnych korzyści z dodania LY293111 do chemioterapii.

Skuteczność rozyglitazonu była oceniana także u pacjentów z rozpoznanym rakiem prostaty, po radykalnej prostatektomii. Zastosowanie go u chorych, u których doszło do wznowy biochemicznej, nie spowodowało korzyści w porównaniu z placebo w odniesieniu do czasu do progresji oraz wpływu na czas podwojenia się stężenia PSA [33].

Interesujące wyniki uzyskali Tenenbaum i wsp. w badaniu oceniającym wpływ bezafibratu na zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego u pacjentów przewlekle przyjmujących go z powodu hipertriglicerydemii [34]. Badanie przeprowadzono na grupie 3011 pacjentów, w ciągu 4-letniej obserwacji wykazano, że bezafibrat obniża ryzyko rozwoju raka jelita grubego (HR 0,47 dla 95--proc. przedziału ufności).

Istnieją doniesienia, że ekspresja PPARγ w komórkach raka może być czynnikiem prognostycznym. Ogino i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 470 chorych na raka jelita grubego oceniali ekspresję PPAR w bioptatach raka. Wykazali, że zwiększona ekspresja PPARγ (stwierdzona u 22% badanych) jest korzystnym czynnikiem prognostycznym i wskazuje mniej agresywną postać raka [35].

PODSUMOWANIE

PPAR stanowią bardzo złożoną grupę receptorów, są zaangażowane w wiele procesów metabolicznych i dlatego stanowią potencjalny punkt uchwytu w terapii chorób metabolicznych.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32

Dotychczas w praktyce klinicznej ich biologiczna funkcja jest wykorzystywana w leczeniu cukrzycy i zaburzeń lipidowych. Wpływ PPAR na komórki nowotworowe jest złożony i niejednoznaczny. Wiadomo już, że aktywacja receptora PPAR może mieć efekt kancerogenny oraz może zahamować rozwój komórek nowotworowych. Obiecujące wyniki badań z użyciem ligandów PPAR, przeprowadzonych na liniach komórek nowotworowych, stały się podstawą do rozpoczęcia wielu badań klinicznych. Chociaż efekty dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych z użyciem ligandów PPAR nie wykazały, że mają one znamiennie korzystny wpływ na przebieg chorób nowotworowych, nie można jednoznacznie stwierdzić, że wykorzystanie PPAR jako celu w terapii nowotworów jest bezzasadne. Do określenia jednoznacznej roli PPAR w terapii chorób nowotworowych konieczne są wyniki większej liczby badań klinicznych, które nadal trwają.

Piśmiennictwo

1. Schoonjans K. et al.: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J. Lipid Research 1996; 37(5): 907-925.
2. Issemann I., Green S.: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature 1990; 347(6294): 645-650.
3. Desvergne B., Wahli W.: Peroxisome proliferators activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocrinology Rev. 1999; 20(5): 649-688.
4. Mandard S., Müller M., Kersten S.: Peroxisome proliferator-activated receptor α target genes. Cellular and Molecular Life Sciences 2004; 60: 393--416.
5. Krey G., Braissant O., l'Horset F. et al.: Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivatordependent receptor ligand assay. Mol. Endocrinology 1997; 11: 779-791.
6. Forman B.M., Chen J., Evans R.M.: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1997; 94(9): 4312-4317.
7. Kliewer S.A., Sundseth S.S., Jones S.A. et al.: Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1997; 94(9): 4318-4323.
8. Lock E.A., Mitchell A.M., Elcombe C.R.: Biochemical mechanisms of induction of hepatic peroxisome proliferation. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1989; 29: 145-163.
9. Auboeuf D., Rieusset J., Fajas L. et al.: Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver x receptoralpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and niddm patients. Diabetes 1997; 46(8): 1319-1327.
10. Fajas L., Auboeuf D., Raspe E. et al.: The organization, promoter analysis, and expression of the human ppargamma gene. The Journal of Biological Chemistry 1997; 272(30): 18779-18789.
11. Ashby J., Brady A., Elcombe C.R. et al.: Mechanistically based human hazard assessment of peroxisome proliferatorinduced hepatocarcinogenesis. Human & Experimental Toxicology 1994; 13(suplement 2): S1-S117.
12. Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Kinalska I. (red.). WIG-Press, 2004: 267-272.
13. McKenna N.J., O'Malley B.W.: Minireview: nuclear receptor coactivators – an update. Endocrinology 2002; 143: 2461-2465.
14. Ricote M., Glass C.K.: PPARs and molecular mechanisms of transrepression. Biochimica et Biophysica Acta 2007; 1771: 926-35.
15. Peters J.M., Cattley R.C., Gonzalez F.J.: Role of PPARα in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. Carcinogenesis 1997; 18(11): 2029-2033.
16. Goel S.K., Lalwani N.D., Reddy J.K.: Peroxisome proliferation and lipid peroxidation in rat liver. Cancer Research 1986; 46(3): 1324-1330.
17. Bieri F., Bentley P., Waechter F., Staubli W.: Use of primary cultures of adult rat hepatocytes to investigatemechanisms of action of nafenopin, a hepatocarcinogenic peroxisome proliferator. Carcinogenesis 1984; 5(8): 1033-1039.
18. Gupta R.A., Tan J., Krause W.F. et al.: Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ in colorectal cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000; 97(24): 13275-13280.
19. He T.C., Chan T.A., Vogelstein B., Kinzler K.W.: PPARδ is an APC-regulated target of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cell 1999; 99(3): 335--345.
20. Shimada T., Kojima K., Yoshiura K., Hiraishi H., Terano A.: Characteristics of the peroxisome proliferator activated receptor γ (PPARγ) ligand induced apoptosis in colon cancer cells. Gut 2002; 50(5): 658-664.
21. Patel L., Pass I., Coxon P., Downes C.P., Smith S.A., Macphee C.H.: Tumor suppressor and antiinflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN. Curr. Biol. 2001; 11: 764-768.
22. Kitamura S., Miyazaki Y., Hiraoka S. et al.: PPARγ agonists inhibit cell growth and suppress the expression of cyclin D1 and EGF-like growth factors in ras-transformed rat intestinal epithelial cells. International Journal of Cancer 2001; 94(3): 335-342.
23. Bonofiglio D., Gabriele S., Aquila S., Qi H., Belmonte M., Catalano S. et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activates fas ligand gene promoter inducing apoptosis in human breast cancer cells. Breast Cancer Res. Treatment 2009; 113(3): 423-434.
24. Ohta K., Endo T., Haraguchi K., Hershman J.M., Onaya T.: Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 2170-2177.
25. Yang W.L., Frucht H.: Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. Carcinogenesis 2001; 22(9): 1379-1383.
26. Barak Y., Nelson M.C., Ong E.S., Jones Y.Z., Ruiz-Lozano P., Chien K.R. et al.: PPARgamma is required for placental, cardiac and adipose tissue development. Molecular Cell 1999; 4: 585-595.
27. Panigrahy D., Singer S., Shen L.Q., Butterfield C.E., Freedman D.A., Chen E.J. et al.: PPARgamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. The Journal of Clinical Investigation 2002; 110: 923-932.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32

28. Xin X., Yang S., Kowalski J., Gerritsen M.E.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. The Journal of Biological Chemistry 1999; 274: 9116-9121.
29. Goetze S., Bungenstock A., Czupalla C., Eilers F., Stawowy P., Kintscher U. et al.: Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPARgamma-ligands. Hypertension 2002; 40: 748-754.
30. Kulke M.H., Demetri G.D., Sharpless N.E., Ryan D.P., Shivdasani R., Clark J.S.: A phase II study of troglitazone, an activator of the PPARgamma receptor, in patients with chemotherapy-resistant metastatic colorectal cancer. Cancer J. 2002; 8(5): 395-399.
31. [online: www.clinicaltrials.gov].
32. Saif M.W., Oettle H., Vervenne W.L., Thomas J.P., Spitzer G., Visseren-Grul C., Enas N., Richards D.A.: Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Cancer J. 2009; 15(4): 339--343.
33. Smith M.R., Manola J., Kaufman D.S., George D., Oh W.K., Mueller E., Spiegelman B., Small E., Kantoff P.W.: Rosiglitazone versus placebo for men with prostate carcinoma and a rising serum prostate-specific antigen level after radical prostatectomy and/or radiation therapy. Cancer 2004; 101(7): 1569-1574.
34. Tenenbaum A., Boyko V., Fisman E.Z., Goldenberg I., Adler Y., Feinberg M.S., Motro M., Tanne D., Shemesh J., Schwammenthal E., Behar S.: Does the lipid-lowering peroxisome proliferator-activated receptors ligand bezafibrate prevent colon cancer in patients with coronary artery disease? Cardiovasc. Diabetol. 2008; 19(7): 18.
35. Ogino S., Shima K., Baba Y., Nosho K., Irahara N., Kure S., Chen L., Toyoda S., Kirkner G.J., Wang Y.L., Giovannucci E.L., Fuchs C.S.: Colorectal cancer expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) is associated with good prognosis. Gastroenterology 2009; 136(4): 1242-1250.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:
lek. Łukasz Głogowski
Oddział Onkologii Klinicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4
al. Legionów 10, 41-902 Bytom
tel.: (32) 281-02-71
e-mail: lglogowski@wp.pl

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 11:10,32