

Receptory PPAR i ich znaczenie w nowotworach

PPARs and their role in cancer

*lek. Łukasz Głogowski¹, lek. Anna Żmuda-Siedlarczyk¹,
lek. Andrzej Witkoś¹, dr n. med. Zofia Rusinowska¹,
dr hab. n. med. Teresa Kokot²,
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Muc-Wierzoń²,
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*



STRESZCZENIE

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) należą do grupy szeroko rozpowszechnionych steroidowych 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 PPAR α odgrywają istotną rolę w kancerogenezie raka wątrobowokomórkowego. Aktywacja PPAR β/δ odgrywa kluczową rolę w powstawaniu raka jelita grubego u osób z rodzinną polipowatością gruczołakowatą (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP). Natomiast receptory PPAR γ 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

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: PPAR α , PPAR β/δ and PPAR γ . They all belong to the superfamily of nuclear receptors and are similar to vitamin D receptor, thyroid hormone receptor and retinoid receptor. In physiological conditions PPAR participates in adipocyte differentiation, lipid storage, regulation of inflammatory reaction as well as in glucose metabolism. Since 1990s the role of PPAR in cancerogenesis has been emphasised. PPAR α plays a significant role in cancerogenesis of hepatocellular cancer. Activation of PPAR β/δ is crucial in developing the colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. The role of PPAR γ in cancerogenesis is more complex. PPAR γ can inhibit proliferation of cancer cells and they have some antiangiogenic and proapoptotic 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

WSTĘP

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) należą do grupy szeroko rozpowszechnionych steroidowych 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 peroksyosomów [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. PPAR α są pierwszym poznany typem

receptora w tej grupie. Receptory PPAR α występują głównie w komórkach śródbłonna, 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 poznany egzogenny aktywatorami są fibryny. Aktywacja PPAR α wpływa na obniżenie stężenia triglicerydów i wzrost stężenia HDL oraz prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego w komórkach śródbłonna [5–7]. Ponadto receptory te są też aktywowane przez rozpuszczalniki węglowodorowe i peptydy [8].

PPAR β 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 PPAR δ . 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 PPAR β/δ biorą udział w metabolizmie tłuszczów, glukozy oraz modulują stan zapalny [9].

PPAR γ są najlepiej poznany receptorami z całej grupy. Zidentyfikowano 2 podtypy: PPAR γ 1 i PPAR γ 2. PPAR γ 1 jest obecny głównie w komórkach jelita grubego, jajnika, płuca, prostaty, piersi, tarczycy oraz w monocytach/makrofagach. PPAR γ 2 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 poznany ligandami syntetycznymi są hipoglikemizujące leki z grupy tiazolidinedionów, które poprzez pobudzenie PPAR γ zwiększają

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

Śród znanych tiazolidynionów 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. Tiazolidyniony 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 PPAR α 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 PPAR α) dochodzi do zwiększonej syntezy DNA w hepatocytach i rozwoju pierwotnych guzów wątroby w 100% przypadków, podczas gdy u myszy PPAR α -null nie zaobserwowano takiej zależności [15].

Proliferatory peroksysomów poprzez pobudzenie do wzrostu peroksysomów powodują zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia H₂O₂, głównie poprzez zwiększenie ekspresji oksydazy acetylo-CoA (ACO) [16]. Nadmiar H₂O₂ 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 PPAR α – nafonepiny. Podawanie nafonepiny szczurom prowadzi do hepatomegalii, zwiększenia syntezy DNA w hepatocytach i rozwoju pierwotnych raków wątroby [17]. Badania nad rolą PPAR α w kancerogenezie utrudnia to, że ekspresja tych receptorów w hepatocytach myszy i szczurów jest dużo większa niż w hepatocytach ludzkich.

Rola PPAR β/δ w kancerogenezie jest niejednoznaczna, istnieją badania sugerujące, że aktywacja PPAR może mieć efekt zarówno prokancerogeny, 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 PPAR δ i dochodzi do nadekspresji genów kontrolowanych przez PPAR δ . Zjawisko to nasila się zwłaszcza w komórkach ze zmutowanym genem KRAS [17]. He i wsp. opisali, jak NLPZ hamują aktywność transkrypcyjną PPAR δ poprzez utrudnianie tworzenia dimeru z receptorem retinoidowym [19]. W świetle tych doniesień blokery PPAR δ mogą mieć zastosowanie w leczeniu i profilaktyce raka jelita grubego w zespole rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

Śród wszystkich receptorów PPAR wpływ receptorów typu γ na komórki nowotworowe jest najbardziej złożony, ale i najlepiej poznany. Obecność PPARy w komórkach nowotworowych jest powszechna. Opisano ekspresję PPARy 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 PPARy w leczeniu różnych nowotworów. Wykorzystywane

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

HAMOWANIE PROLIFERACJI

Hamowanie proliferacji przez PPARy odbywa się poprzez nasilenie ekspresji genu PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*, 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 PPARy jest najslabiej 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 PPARy, pod wpływem aktywatora PPAR większą skłonność do kondensacji jąder komórkowych i fragmentacji chromatyny, podczas gdy rekombinowane komórki raka tarczycy pozbawione ekspresji PPARy nie wykazywały takiego efektu [24].

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

DZIAŁANIE ANTYANGIOGENNE

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

dotelium do wzrostu i migracji. Hamujący wpływ PPARy 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 PPARy na przebieg choroby nowotworowej. W badaniu II fazy z użyciem troglitazonu u pacjentów z chemoopornym zaawansowanym rakiem jelita grubego nie wykazano wpływu badanego leku na wydłużenie TTP i PFS [30].

CS7017 jest syntetycznym agonistą PPARy i obecnie w USA trwa ją 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 PPARy 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 rozpoznaniem 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 PPARy 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 biopsjach raka. Wykazali, że zwiększona ekspresja PPARy (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.

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 efektancerogenny 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 znamienne 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 coactivator-dependent 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 receptor α 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 ppar γ 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 proliferator-induced 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 PPAR α 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 investigate mechanisms 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.: PPAR δ 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 (PPAR γ) 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., Macphée C.H.: Tumor suppressor and antiinflammatory actions of PPAR γ agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr. Biol.* 2001; 11: 764-768.
22. Kitamura S., Miyazaki Y., Hiraoka S. et al.: PPAR γ 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. Bonfiglio 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.: PPAR γ 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.: PPAR γ ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 110: 923-932.

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., Noshio 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.

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